

© П.В. Корой, А.В. Ягода, 2010
УДК 616.36-005.1-08:576.858

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П.В. Корой, А.В. Ягода
Ставропольская государственная медицинская академия

Хронические вирусные заболевания печени нередко сопровождаются патологией коагуляционного гемостаза в виде сниженного уровня и нарушенного клиренса активированных форм факторов свертывания и их ингибиторов, изменений в системе фибринолиза, дисфункции тромбоцитов, а также ускоренного внутрисосудистого свертывания крови [9, 11].

Нарушения в системе фибринолиза являются важнейшей составной частью патогенеза хронических вирусных заболеваний печени, влияющей на характер их течения. Так, у больных хроническим гепатитом и циррозом печени наблюдается повышение активности и содержания ряда регуляторов фибринолитической системы, таких как тканевой и урокиназный активаторы плазминогена, ингибитор активатора плазминогена 1 типа [5, 8, 11, 16]. Развитие гиперфибринолитического состояния при циррозе печени коррелирует с его прогностическим классом по Child-Pugh, появлением асцита, что предполагает важную роль печеночноклеточной недостаточности и портальной гипертензии в реализации дисбаланса в системе фибринолиза на данной стадии развития заболевания [5, 7, 11, 12, 15, 17, 23]. С другой стороны, большое прогностическое значение

имеет клиническая манифестация отклонений фибринолитического потенциала, проявляющаяся ассоциацией с геморрагическими проявлениями [6, 13].

Кроме того, компоненты плазминового каскада разнонаправленно участвуют в процессах воспаления, регенерации и фиброза печени, с одной стороны, стимулируя пролиферацию и регенерацию гепатоцитов, деградацию коллагена и восстановление архитектоники печени, и, наоборот, ингибируя матриксные металлопротеиназы, усиливая накопление внеклеточного матрикса и способствуя тканевому ремоделированию, с другой. Подтверждением этого служит факт возрастания концентрации регуляторов фибринолиза пропорционально увеличению гистологической активности и степени фиброза [3, 10, 14, 18, 22].

Вместе с тем система фибринолиза на сегодняшний день остается недостаточно изученной частью проблемы хронических вирусных заболеваний печени, включая различные аспекты противовирусной терапии.

Целью исследования явилось изучение особенностей влияния противовирусного лечения на показатели фибринолиза при хроническом вирусном гепатите и вирусном циррозе печени.

Материал и методы. Обследовали 90 больных (63 мужчины, 27 женщин) в возрасте от 19 до 53 лет. У 18 больных был установлен диагноз хронического вирусного гепатита В, у 62 – ХВГ С и у 5 – ХВГ D. В 5 случаях был зарегистрирован С-вирусный цирроз печени класса А по Child-Pugh. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 55 лет.

Больные ХВГ В получали монотерапию ламивудином (17 человек) и одному пациенту назначен ламивудин в сочетании с пегилированным интерфероном. У пациентов с инфицированием

Корой Павел Владимирович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней №1 СтГМА; тел. раб. (8652) 32-35-37; тел. моб. 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru.

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по НИР СтГМА, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 СтГМА, тел.: моб.: 8-906-490-73-30, раб.: (8652) 35-25-14; e-mail: say@mail333.com.

вирусом гепатита D использовались препараты интерферона- α короткого действия в стандартных дозах. Противовирусная терапия ХВГ С проводилась интерфероном- α короткого действия (19 пациентов) в стандартной дозе или пегилированными интерферонами (43 больных) в комбинации с препаратами рибавирина в дозе 800-1200 мг/сутки в зависимости от массы тела и генотипа вируса. У 43 пациентов с ХВГ С выявлен 1 генотип HCV, у остальных – не-1 генотип. Больные циррозом печени получали комбинированную противовирусную терапию пегилированными интерферонами и препаратами рибавирина.

Обследование больных проводили до и через 12 недель противовирусной терапии. Концентрацию и активность тканевого активатора плазминогена (ТАП), содержание ингибитора активатора плазминогена 1 типа (ИАП-1) в плазме устанавливали методом ИФА с помощью наборов фирмы («Technoclon GmbH», Австрия). Определение активности плазминогена осуществляли хромогенным методом с помощью набора реагентов (Реахром-плазминоген, НПО «Ренам», Россия).

Результаты статистически обработали с помощью программ Microsoft Excel 2000 для Windows XP, Primer of Biostatistics 4.0 для Windows 98. Количественные значения с нормальным распределением представлены в виде средней $\pm$ стандартная ошибка средней. Для выявления межгрупповых и внутригрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением критериев множественных сравнений: критерия Ньюмена-Кейлса, парного t-критерия Стьюдента. При статистическом анализе качественных признаков использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В случаях хронического вирусного гепатита В первичный вирусологический ответ на 12 неделе лечения в виде снижения уровня HBV-ДНК более, чем на $1 \log_{10}$ был достигнут у 88,9% больных, к 48 неделе терапии вирусологический ответ (неопределяемый уровень HBV-ДНК) наблюдался в 83,39% случаев. Однако через 24 недели после окончания терапии HBV-ДНК отсутствовала в крови только у одного больного (5,6%).

Из 62 больных хроническим вирусным гепатитом С у 56 (90,3%) был достигнут ранний вирусологический ответ (РВО), 6 больных оказались нон-респондерами. Тридцать семь пациентов из группы с ранним вирусологическим ответом (66,1%) имели 1 генотип, в группе с отсутствием позитивного ответа на лечение таких больных было 6 (100%, $p > 0,05$). Лиц, получавших пегилированные интерфероны, в группах с ранним вирусологическим ответом и среди нон-респондеров было 41 и 2 соответственно (73,2% и 33,3% соответственно, $p > 0,05$). Устойчивый вирусологический ответ (УВО) был достигнут у 41 больного (66,1%). Двадцать четыре пациента с устойчивым вирусологическим ответом имели 1 генотип (58,5%), в группе с отсутствием позитивного ответа на лечение таких больных было 19 (90,5%, $\chi^2 = 5,25$; $p < 0,05$). Лиц, получавших пегилированные интерфероны, в группах с устойчивым вирусологическим ответом и среди нон-респондеров было 31 и 12 соответственно (75,6% и 57,1%, $p > 0,05$).

У всех пациентов с ХВГ D в динамике лечения сохранялась виремия. При циррозе печени ранний вирусологический ответ был достигнут у 60% больных, устойчивый вирусологический ответ отмечен в 40% случаев.

Таблица 1

**Показатели фибринолиза у здоровых и больных ХВГ и ЦП
в динамике 12-ти недель противовирусной терапии ($\bar{X} \pm s_x$)**

Показатель	Группы обследованных		
	здоровые	больные ХВГ	больные ЦП
Акт. ТАП (ед/мл)	n=20 0,53 $\pm$ 0,13	n=52 <u>1,13$\pm$0,17</u> 0,86 $\pm$ 0,09	n=5 <u>1,20$\pm$0,30</u> 1,04 $\pm$ 0,22
ТАП (нг/мл)	n=20 9,29 $\pm$ 0,96	n=52 <u>18,77$\pm$1,59 *</u> 15,98 $\pm$ 1,18 * ¹	n=5 <u>31,76$\pm$7,34 *</u> 31,04 $\pm$ 6,02 *
ИАП-1 (нг/мл)	n=20 20,82 $\pm$ 1,62	n=52 <u>34,60$\pm$2,79 *</u> 21,14 $\pm$ 1,79 **	n=5 <u>52,80$\pm$15,42 *</u> 46,60 $\pm$ 15,20 *
ИАП/ТАП (y.e.)	n=20 2,98 $\pm$ 0,41	n=52 <u>2,14$\pm$0,17 ²</u> 1,53 $\pm$ 0,17 */**	n=5 <u>1,68$\pm$0,37 ²</u> 1,55 $\pm$ 0,38 *
Плазминоген (%)	n=30 96,03 $\pm$ 2,03	n=85 <u>88,67$\pm$1,45 *</u> 96,45 $\pm$ 1,42 **	n=5 <u>80,40$\pm$6,65 *</u> 89,60 $\pm$ 9,30

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; ¹ – $p = 0,054$ по сравнению с показателями до лечения; ² – $F = 3,21$, $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми; ** – $p < 0,05$ в динамике лечения.

При хронической вирусной патологии печени наблюдалось увеличение содержания в крови тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа. В случаях цирроза печени их значения были достоверно выше, чем у пациентов с хроническим вирусным гепатитом. Активность тканевого активатора плазминогена и коэффициент ИАП/ТАП не различались с показателями контроля, хотя отмечалась тенденция к более низким величинам ИАП/ТАП в группах ХВГ и цирроза печени. Активность плазминогена была уменьшена как при хроническом вирусном гепатите, так и в случаях цирроза (табл. 1).

Через 3 месяца противовирусной терапии хронического вирусного гепатита наблюдалась нормализация уровня ингибитора активатора плазминогена-1, уменьшение коэффициента ИАП/ТАП и повышение активности плазминогена, тогда как концентрация тканевого активатора плазминогена имела в эти сроки лишь тенденцию к снижению. В случаях цирроза печени параметры фибринолиза через 12 недель лечения достоверно не изменялись. Количество ТАП и ИАП-1 в динамике терапии оставалось достоверно более высоким при циррозе печени, чем у больных хроническим гепатитом.

Нормализация содержания ингибитора активатора плазминогена на фоне проводимой терапии отмечалась при любой этиологии гепатита, тогда как снижение значений индекса ИАП/ТАП и повышение активности плазминогена было зарегистрировано только в случаях ХВГ В и ХВГ С. Вне зависимости от генотипа HCV (1 или не-1) через 3 месяца лечения наблюдалась нормализация

содержания ИАП-1, увеличение активности плазминогена и отсутствие достоверных изменений других показателей фибринолиза. Аналогичные изменения показателей фибринолиза выявлены у больных хроническим вирусным гепатитом С с разной вирусной нагрузкой.

Применение пегилированных интерферонов- α у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С способствовало нормализации количества ингибитора активатора плазминогена-1, повышению активности плазминогена в крови и снижению коэффициента ИАП/ТАП, тогда как в случаях назначения короткодействующих препаратов аналогичная динамика зарегистрирована только в отношении ИАП-1.

Достижение раннего вирусологического ответа у больных ХВГ С характеризовалось появлением нормальных значений ИАП-1 и активности плазминогена, а также сниженных величин соотношения ИАП/ТАП, тогда как при сохранении виремии достоверных изменений изучаемых показателей выявлено не было. Через 3 месяца терапии активность тканевого активатора плазминогена сохранялась нормальной, а содержание ТАП оставалось повышенным независимо от эффективности лечения (наличия РВО).

Анализ динамики показателей фибринолиза через 12 недель противовирусной терапии ХВГ С в зависимости от последующего достижения устойчивого вирусологического ответа показал, что в случаях реализации УВО после 12 недель лечения происходила нормализация значений ингибитора активатора плазминогена-1, повышение активности плазминогена и снижение коэффициента ИАП/ТАП. У пациентов с виремией

Таблица 2

**Параметры фибринолиза в динамике 12-ти недель
противовирусного лечения у больных ХВГ С
в зависимости от наличия устойчивого вирусологического ответа ($\bar{X} \pm s_x$)**

Показатель	Группы обследованных		
	здоровые	больные ХВГ С	
		УВО +	УВО -
Акт. ТАП (ед/мл)	n=20 0,53 $\pm$ 0,13	n=21 <u>1,01$\pm$0,27</u> 0,73 $\pm$ 0,14	n=12 <u>1,23$\pm$0,49</u> 0,83 $\pm$ 0,18
ТАП (нг/мл)	n=20 9,29 $\pm$ 0,96	n=21 <u>16,14$\pm$2,07 *</u> 14,36 $\pm$ 1,67 *	n=12 <u>20,85$\pm$3,48 *</u> 18,36 $\pm$ 3,61 *
ИАП-1 (нг/мл)	n=20 20,82 $\pm$ 1,62	n=21 <u>36,38$\pm$4,09 *</u> 22,87 $\pm$ 2,69 **	n=12 <u>40,66$\pm$9,20 *</u> 22,62 $\pm$ 4,38 ¹
ИАП/ТАП (y.e.)	n=20 2,98 $\pm$ 0,41	n=21 <u>2,56$\pm$0,31</u> 1,69 $\pm$ 0,27 */**	n=12 <u>2,09$\pm$0,38</u> 1,46 $\pm$ 0,38 *
Плазминоген (%)	n=30 96,03 $\pm$ 2,03	n=41 <u>91,12$\pm$1,86</u> 95,97 $\pm$ 1,63 **	n=21 <u>88,90$\pm$2,98</u> 97,47 $\pm$ 4,08 ²

Примечание: в числителе показатели до лечения, в знаменателе – после лечения; ¹ – p=0,054 по сравнению с показателями до лечения; ² – p=0,074 по сравнению с показателями до лечения; * – p<0,05 по сравнению со здоровыми; ** – p<0,05 в динамике лечения.

через 6 месяцев после окончания терапии эти изменения носили недостоверный характер. Активность тканевого активатора плазминогена и плазминогена оставались нормальными, концентрация ТАП сохранялась повышенной, а коэффициент ИАП/ТАП становился пониженным в динамике 3 месяцев терапии независимо от ее результатов (табл. 2).

Полученные данные подтверждают тезис о том, что при хронических заболеваниях печени наблюдается повышение содержания регуляторов фибринолиза, сочетающееся со снижением активности плазминогена, особенно выраженное в случаях цирроза печени. Причиной вышеуказанных изменений могут быть нарушенная синтетическая функция гепатоцитов, ответственная за сниженную продукцию плазминогена, или длительно текущее ускоренное внутрисосудистое свертывание и фибринолиз, вызывающие потребление плазминогена в циркулирующей крови [11, 19, 21, 24]. С другой стороны, провоцируемая оксидативным стрессом, вирусами, иммунными комплексами и цитокинами активация и дисфункция эндотелия при хронической патологии печени может способствовать развитию дисбаланса в системе регуляторов фибринолиза с учетом их «эндотелиального» происхождения [2, 11, 21]. Так, известно, что продукция ингибитора активатора плазминогена 1 типа стимулируется повреждением клеток, трансформирующим, инсулиноподобным и тромбоцитарным факторами роста, фактором некроза опухоли- α и эндотоксинами, повышенные уровни которых зарегистрированы при инфицировании гепатотропными вирусами [3, 4, 6]. В этом контексте функциональный дисбаланс эндотелиоцитов, являющийся основой для нарушений в системе плазминового каскада печени, оказывает негативное влияние на воспаление, регенерацию клеток, тканевое ремоделирование и фиброз, формируя один из порочных кругов патогенеза хронических воспалительных заболеваний печени.

Снижение в динамике лечения содержания ингибитора активатора плазминогена 1 типа, коэффициента ИАП/ТАП и повышение активности плазминогена у больных хроническим вирусным гепатитом свидетельствует о смещении баланса в системе фибринолиза в сторону преобладания фибринолитических факторов. Это может быть связано с усилением ингибирующей роли протеина С на продукцию ингибитора активатора плазминогена 1 типа, так как на фоне противовирусной терапии отмечается нормализация функционирования системы протеина С [1]. Кроме того, противовирусная терапия способствует уменьшению выраженности эндотелиальной дисфункции вследствие нивелирования триггерного влияния вирусов, провоспалительных цитокинов и эндотоксинов, что находит отражение в падении высвобождения ингибитора активатора плазминогена 1 типа из

эндотелиоцитов [2, 4]. Наконец, нормализация функционирования гепатоцитов обеспечивает восстановление адекватной продукции плазминогена.

Важным результатом этих событий является снижение негативной роли ингибитора активатора плазминогена-1 и, соответственно, трансформирующего фактора роста- β_1 в регенерации и фиброгенезе печени, усиление преобразования плазминогена в плазмин и активации матриксных металлопротеаз [10, 20], что обеспечивает реверсию воспалительных и фибротических изменений в печени. Позитивное влияние на систему фибринолиза, способствующую регенерации гепатоцитов и препятствующую ремоделированию печени, может быть, по видимому, одним из механизмов реализации антифибротического эффекта противовирусной терапии.

Отсутствие динамики со стороны компонентов фибринолитического каскада при циррозе печени вполне ожидаемо с учетом сохраняющейся во многих случаях репликации вируса и неполного подавления воспаления.

Вместе с тем комбинация пегилированного интерферона- α с рибавирином обладала более выраженным влиянием на показатели фибринолитической системы, что, возможно, связано с развитием сравнительно более высокого уровня эндотелиальной протекции вследствие более раннего и быстрого ингибирования вирусов, провоспалительных цитокинов [2].

Развитие раннего или устойчивого вирусологического ответа сопровождается нормализацией концентрации ИАП-1 и активности плазминогена, а также снижением соотношения ИАП/ТАП, тогда как при сохранении виремии достоверная динамика показателей фибринолиза отсутствует. Можно предположить, что достижение нормальных значений ингибитора активатора плазминогена к 3 месяцу терапии является фактором, определяющим дальнейшие успешные результаты лечения. Наоборот, сохраняющийся дисбаланс плазминового каскада с доминирующим влиянием данного регулятора фибринолиза можно рассматривать как неблагоприятный прогностический фактор в отношении стабильной элиминации вируса и ремиссии заболевания. Эта взаимосвязь не случайна, она обусловлена патогенетической вовлеченностью фибринолитической системы в процессы воспаления, регенерации и ремоделирования печени.

Таким образом, нормализация содержания ингибиторов фибринолиза в сочетании с адекватной продукцией плазминогена у больных хронической патологией печени при достижении ремиссии заболевания отражает стабилизацию процессов внутрипеченочного воспаления и фиброгенеза. Сохраняющийся дисбаланс регуляторов фибринолиза в условиях персистенции вируса характеризует один из механизмов прогрессирования печеночного фиброза.

Выводы

1. При хронической вирусной патологии печени отмечается повышение уровней тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена 1 типа в крови, более выраженное в случаях цирроза печени, а также снижение активности плазминогена.
2. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита приводит к нормализации концентрации ингибитора активатора плазминогена-1 и активности плазминогена, снижению коэффициента

ИАП/ТАП, тогда как в случаях цирроза печени достоверных изменений со стороны показателей фибринолиза не наблюдается.

3. Использование пегилированных интерферонов, а также случаи достижения раннего и устойчивого вирусологических ответов характеризуются достижением более выраженного корректирующего эффекта на систему фибринолиза в виде нормализации показателей ИАП-1, увеличения активности плазминогена и снижения соотношения ИАП/ТАП.

Литература

1. Корой, П.В. Система протеина С при хронических заболеваниях печени и противовирусная терапия / П.В. Корой // Клин. мед. – 2008. – №2. – С. 63-66.
2. Корой, П.В. Влияние противовирусной терапии на функциональные показатели эндотелия при HCV-ассоциированной патологии печени / П.В. Корой // Мед. вестник Сев. Кавказа. – 2009. – №2 (14). – С. 43-48.
3. Корой, П.В. Регуляторы соединительнотканного гомеостаза и гистологическая картина печени при хроническом вирусном гепатите и циррозе / П.В. Корой, А.В. Ягода // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – №5. – С. 35-40.
4. Шиффман, Ф.Д. Патология физиология крови / Ф.Д. Шиффман. – М., С-Пб., 2000. – 448 с.
5. Ягода, А.В. Регуляторы фибринолиза при хронической вирусной патологии печени / А.В. Ягода, П.В. Корой // Тер. архив. – 2009. – №2. – С. 50-54.
6. Ягода, А.В. Ростовые факторы и гистологическая картина печени при хроническом вирусном гепатите и циррозе / А.В. Ягода, П.В. Корой, Н.И. Гейвандова [и др.] // Клин. мед. – 2006. – №8. – С. 44-47.
7. Agarwal, S. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease / S. Agarwal, K. A. Jr. Joyner, M. W. Swaim // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol. 96 (11). – P. 3218-3224.
8. Aleman-Valls, M.R. Lack of relationship between plasma thrombomodulin and portal hypertension in alcoholic liver disease / M.R. Aleman-Valls, E. Gonzalez-Reimers, F. Santolaria-Fernandez [et al.] // Alcohol. – 2000. – Vol. 20 (2). – P. 205-206.
9. Amitrano, L. Coagulation disorders in liver disease / L. Amitrano, M.A. Guardascione, V. Brancaccio, A. Balzano // Semin. Liver Dis. – 2002. – Vol. 22 (1). – P. 83-96.
10. Benyon, R.C. Extracellular matrix degrada-

tion and the role of hepatic stellate cells / R.C. Benyon, M.J.P. Arthur // Sem. Liver Dis. – 2001. – Vol. 21 (3). – P. 373-384.

11. Caldwell, S.H. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management / S.H. Caldwell, M. Hoffman, T. Lisman [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 1039-1046.
12. Colucci, M. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis / M. Colucci, B.M. Binetti, M.G. Branca [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38 (1). – P. 230-237.
13. Gunawan, B. The efficacy and safety of epsilon-aminocaproic acid treatment in patients with cirrhosis and hyperfibrinolysis / B. Gunawan, B. Runyon // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2006. – Vol. 23. – P. 115-120.
14. Currier, A.R. Plasminogen directs the pleiotropic effects of uPA in liver injury and repair / A.R. Currier, G. Sabla, S. Locaputo [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. – 2003. – Vol. 284 (3). – P. G.508-515.
15. Hu, K.Q. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit / K.Q. Hu, A.S. Yu, L. Tiyyagura [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2001. – Vol.96 (5). – P. 1581-1586.
16. Korzh, O. Correlation between endothelial haemostatic markers in patients with chronic hepatitis C / O. Korzh // 14th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, May 1-4. – 2004. – P. 1569.
17. Lisman, T. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis / T. Lisman, F.W. Leebeek, L.O. Mosnier [et al.] // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 121 (1). – P. 131-139.
18. Nomura, K. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator delays expression of c-jun, activated transforming growth factor β 1, and matrix metalloproteinase 2 during post-he-

- patectomy liver regeneration in mice / K. Nomura, S. Miyagawa, K. Ayukawa [et al.] // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 36 (5). – P. 637-644.
19. Peck-Radosavljevic, M. Review article: coagulation disorders in chronic liver disease / M. Peck-Radosavljevic // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. 21-28.
 20. Senties-Gomez, M.D. [Hepatic fibrosis: role of matrix metalloproteases and TGFbeta] / M.D. Senties-Gomez, F.J. Galvez-Gaselum, E. Meza-Garsia, J. Armendariz-Borunda // *Gac. Med. Mex.* – 2005. – Vol. 141 (4). – P. 315-322.
 21. Senzolo, M. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation / M. Senzolo, P. Burra, E. Cholongitas, A.K. Burroughs // *World. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12 (48). – P. 7725-7736.
 22. Shimizu, M. Mechanism of retarded liver regeneration in plasminogen activator-deficient mice: impaired activation of hepatocyte growth factor after Fas-mediated massive hepatic apoptosis / M. Shimizu, A. Hara, M. Okuno [et al.] // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33. – P. 569-576.
 23. Van Thiel, D.H. Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease / D.H. Van Thiel, M. George, J. Fareed // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 85 (4). – P. 667-670.
 24. Van Thiel, D. Coagulation and fibrinolysis in individuals with advanced liver disease / D. Van Thiel, M. George, A.L. Mindikoglu [et al.] // *Turk. Gastroenterol. J.* – 2004. – Vol. 15 (2). – P. 67-72.

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРИНОЛИЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ВИРУСНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П.В. КОРОЙ, А.В. ЯГОДА

У 90 пациентов с хронической вирусной патологией печени определяли активность и содержание тканевого активатора плазминогена, концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 типа и активность плазминогена в крови до и через 12 недель противовирусной терапии.

Отмечено повышение уровней тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена в крови более выраженное в случаях цирроза печени. Активность плазминогена была у больных снижена. Противовирусная терапия приводила к нормализации плазменного содержания ингибитора активатора плазминогена 1 типа и снижению коэффициента ИАП/ТАП, а также к повышению активности плазминогена у больных хроническим вирусным гепатитом. В случаях цирроза печени достоверных изменений со стороны показателей фибринолиза не отмечено. Использование пегилированных интерферонов, а также случаи достижения устойчивого вирусологического ответа характеризовались более выраженным корригирующим эффектом на показатели фибринолиза в виде нормализации содержания ингибитора активатора плазминогена 1 типа и активности плазминогена, а также снижения индекса ИАП/ТАП.

Ключевые слова: фибринолиз, хронический вирусный гепатит, цирроз печени, противовирусная терапия

INFLUENCE OF ANTIVIRAL THERAPY ON FIBRINOLYSIS INDICATORS AT LIVER CHRONIC VIRUS PATHOLOGY

KOROY P.V., YAGODA A.V.

Activity and content of the tissue plasminogen activator, concentration of inhibitor of the 1 type plasminogen activator and plasminogen activity in blood before and after 12 weeks of antiviral therapy were defined in 90 patients with liver chronic virus pathology.

Rising of levels of the tissue plasminogen activator and inhibitor of plasminogen activator in blood more expressed in cirrhosis cases was noted. Plasminogen activity in patients has been lowered. Antiviral therapy led to normalization of the plasma content of inhibitor of the 1 type plasminogen activator and to decrease of IAP/TAP factor, and also to plasminogen activity rising in patients with chronic virus hepatitis. In cirrhosis cases, the authentic changes from fibrinolysis indicators were not noted. Use of pegylated interferons, and cases of achievement of the steady virologic response were characterized by more expressed corrective effect to fibrinolysis indicators in the form of normalization of the content of inhibitor of the 1 type plasminogen activator and plasminogen activity, and also decrease of IAP/TAP index.

Keywords: fibrinolysis, chronic virus hepatitis, cirrhosis, antiviral therapy