

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-4-32-40

ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОСЛЕ РОДСТВЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПРАВОЙ ДОЛИ ПЕЧЕНИ

А.Х. Бабаджанов, З.Р. Хайбуллина, Э.К. Тургунбаев, Ш.У. Маткаримов

ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В. Вахидова», Ташкент, Республика Узбекистан

Цель: изучить динамику параметров системы гемостаза в раннем послеоперационном периоде и выделить сроки восстановления уровня про- и антикоагулянтов, синтезируемых печенью, у реципиентов доли печени от живого родственного донора. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 31 реципиент и 31 родственный донор доли печени, получавшие лечение в ГУ «РСНПМЦХ им. ак. В. Вахидова» в период с августа 2022-го по август 2023 г. Проводилось определение параметров системы гемостаза у реципиентов с неосложненным течением послеоперационного периода. **Результаты.** Выявлено, что компенсация в системе гемостаза происходит даже при низком уровне факторов коагуляции на 10-е сутки после трансплантации печени. У реципиентов снижение антикоагулянтов более выражено, нежели прокоагулянтов, а в целом система гемостаза находится в неустойчивом равновесии, которое под влиянием внешних и внутренних факторов легко может сместиться как в сторону гипер-, так и гипокоагуляционного состояния. Значимым влияющим фактором при этом является активность фибринолитической системы и уровень фибриногена. Постепенное восстановление концентрации фибриногена к концу первых суток после операции – это результат включения синтетической функции печени. После трансплантации печени имеются признаки активации эндотелия, но не его повреждения, которые регрессируют и нормализуются к 10-м суткам после операции. В то же время в исходном статусе у реципиентов имеется повышение как количества, так и активности фактора Виллебранда, что указывает на повреждение эндотелия и эндотелиальной дисфункции. Низкий уровень гомоцистеина у реципиентов, вероятно, является протективным фактором в отношении развития тромботических осложнений, а его динамика отражает постепенное восстановление функциональной активности печени, адаптации донорской печени к функционированию. **Заключение.** Мониторинг системы гемостаза у реципиентов после трансплантации печени позволяет не только своевременно предотвратить тромбгеморрагические осложнения, но и судить о динамическом равновесии про- и антикоагулянтов, сроках восстановления активности основных факторов системы гемостаза и, согласно этому, варьировать режимы введения антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов фибринолиза, проводить заместительную терапию и реализовывать концепцию управления гемостазом.

Ключевые слова: трансплантация печени, тромбгеморрагические осложнения, эндотелиальная дисфункция, факторы коагуляции, гемостаз.

EVALUATION OF HEMOSTASIS PARAMETERS IN RECIPIENTS AFTER RELATED RIGHT LOBE LIVER TRANSPLANTATION

A.H. Babadjanov, Z.R. Khaibullina, E.K. Turgunbaev, S.U. Matkarimov

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Surgery, Tashkent, Uzbekistan

Objective: to study the dynamics of hemostasis parameters in the early postoperative period and to identify the timing of restoration of the level of procoagulants and anticoagulants synthesized by the liver (received from a living related donor) in liver lobe recipients. **Materials and methods.** Under observation were 31 recipients and 31 related donors of liver lobe. They were treated at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical

Для корреспонденции: Бабаджанов Азам Хасанович. Адрес: 100000, Ташкент, ул. Паркент, 2-22-2. Тел. 998 (90) 175-17-03. E-mail: azam746@mail.ru

Corresponding author: Azam Babadjanov. Address: 2-22-2, Parkent str., Tashkent, 100000, Uzbekistan. Phone: 998 (90) 175-17-03. E-mail: azam746@mail.ru

Center for Surgery in Tashkent, Uzbekistan, from August 2022 to August 2023. Hemostasis parameters were determined in recipients, whose postoperative period was uneventful. **Results.** It was revealed that compensation in the hemostasis system occurs even at low levels of coagulation factors on day 10 after liver transplantation (LT). In recipients, a decrease in anticoagulants was more pronounced than that of procoagulants. In general, the hemostasis system was in an unstable equilibrium, which, under the influence of external and internal factors, can easily shift both towards hypercoagulable and hypocoagulable state. Activity of the fibrinolytic system and fibrinogen level are significant influencing factors. Gradual recovery of fibrinogen levels by the end of day 1 after surgery is the result of activation of the synthetic function of the liver. After LT, there were signs of endothelium activation, but not endothelial damage, which regress and normalize by postoperative day 10. At the same time, in the initial status, recipients had an increase in both the amount and activity of von Willebrand factor, which indicates endothelial damage and dysfunction. The low level of homocysteine in recipients is probably a protective factor against the development of thrombotic complications, and homocysteine dynamics reflects the gradual restoration of the functional activity of the liver, adaptation of the donor liver to functioning. **Conclusion.** Monitoring of hemostasis system in recipients after liver transplantation allows to prevent thrombohemorrhagic complications in time but also to assess the dynamic equilibrium of procoagulants and anticoagulants, the timing of restoration of the activity of the main hemostasis factors and, according to this, to vary the administration regimes of anticoagulants, antiplatelet medications, and fibrinolysis inhibitors, to carry out replacement therapy and to realize the concept of hemostasis management.

Keywords: liver transplantation, thrombohemorrhagic complications, endothelial dysfunction, coagulation factors, hemostasis.

ВВЕДЕНИЕ

Тромбгеморрагические осложнения при трансплантации печени (ТП) представляют большую проблему в периоперационном периоде [1–3]. Скомпрометированный исходный статус у больных с терминальной стадией заболевания печени (ТСЗП), разбалансированность системы гемостаза, а также анатомические особенности ангиоархитектоники донорской печени, непосредственно технические особенности всех этапов ТП, включая обработку донорской печени на back table, создают предпосылки для развития этих осложнений [4, 5]. По данным разных авторов, частота развития кровотечений и тромбозов сильно варьирует, составляя от 0,02 до 25%, а прогнозировать риск тромбгеморрагических осложнений на основании параметров гемостазиограммы до операции невозможно [6, 7]. Эти сложности объясняются тем, что у каждого пациента имеются индивидуальные особенности резерва компенсаторных возможностей системы гемостаза, степени эндотелиальной дисфункции и эндотоксемии.

Для исходного метаболического статуса у больных с терминальной стадией болезни печени характерна различная степень выраженности диспротеинемии вследствие снижения белковосинтетической функции печени (гипоальбуминемия на фоне гиперглобулинемии), проявлений синдрома холестаза и цитолиза, а также гипохолестеринемии и гипергликемии за счет снижения обмена гликогена и липопротеинов в печени [8, 9]. Вследствие нарушений синтетической функции гепатоцитов также снижается продукция белковых факторов коагуляции и естественных антикоагулянтов, что является предпосылкой к развитию как тромботических, так

и геморрагических осложнений при сдвиге хрупкого динамического равновесия факторов гемостаза [10]. Как известно, в печени синтезируются практически все факторы коагуляционного гемостаза (II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII), факторы – ингибиторы коагуляции (антитромбин, кофактор гепарина II, протеин C, протеин S, ингибитор тканевого фактора), компоненты фибринолитической системы (плазминоген, альфа-2-антитрипсин, ингибитор плазмина) [10, 11]. В то же время такие факторы, как активатор плазминогена урокиназного типа, тромбомодулин, синтезируются вне печени, и уровень их зависит от степени повреждения тканей и эндотелия [12]. Значимым усугубляющим моментом развития тромбогеморрагических осложнений является портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода, гипертрофированный диффузный коллатеральный венозный кровоток, что обуславливает секвестрацию тромбоцитов в селезенке [11]. Портопульмональная гипертензия наблюдается в 3–8% случаев и обуславливает прокоагулянтные сдвиги в эндотелии легочной ткани, что может быть основой патогенеза данного состояния, а внутрилегочные микротромбы на аутопсии у больных с портопульмональным синдромом тому подтверждение [13]. А.А. Vorst et al. (2018) сообщают, что кровотечения и тромбозы при ТП развивались в 20,7 и 25% случаев соответственно, а 50% ретрансплантаций печени были выполнены по поводу тромботических осложнений [14].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 31 реципиент и 31 родственный донор доли печени, получавшие лечение в ГУ «РСПМЦХ им. ак. В. Вахидова» в

период с августа 2022-го по август 2023 г. Эта группа реципиентов была отобрана на втором этапе овладения методикой ТП в нашем Центре, т. е. через 4 года с момента проведения первой ТП в 2018 году.

Среди реципиентов преобладали мужчины (22 против 9 женщин); средний возраст составил 40,15 (95% ДИ: 38,7–45,6) года, в этиологии цирроза печени преобладал хронический гепатит В и дельта – в 26 (83,9%) случаях; средний бал по шкале MELD (Model of End-Stage Liver Disease) составил 14,4 (95% ДИ: 12,8–15,9); фиброскан составил 33,6 (95% ДИ: 29,1–38,0). Исходный риск тромбогеморрагических осложнений по шкале вероятности Wells был высоким, т. к. у 28 (90,3%) пациентов было варикозное расширение вен пищевода (2,8 (95% ДИ: 2,61–3,14) ствола) и кровотечения в анамнезе – у 10 (32,2%) больных (от 1 до 5 эпизодов). Все реципиенты были с неосложненным течением послеоперационного периода.

Исследование факторов системы гемостаза проводили на автоматическом коагулометре ACL-TOP (USA) стандартными наборами: определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновый комплекс, включающий протромбиновое время (ПВ) и международное нормализованное отношение (МНО), антитромбин-III (АТ-III), плазминоген, Д-димер (высокочувствительный иммунотурбидиметрическим методом), фактор Виллебранда (ФВ Ag), активность фактора Виллебранда (ФВ Act), гомоцистеин, естественные антикоагулянты плазмы – протеин С и протеин S. Параметры оценивали до операции, непосредственно после окончания операции (п/о), через 12 часов, 24 часа после ТП, а также на 5–7-е и 10-е сутки послеоперационного периода.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний вес трансплантата в нашем исследовании составил $627,2 \pm 45,8$ грамма. Как в исходном статусе, так и во все сроки наблюдения параметры протромбинового комплекса – ПВ, МНО, характеризующие уровень II фактора, были достоверно ниже, чем у доноров, а также ниже нижней границы референс-интервала. В течение 1 суток (п/о, через 12 и 24 ч после ТП) ПВ было удлинено в 1,6–1,63 раза ($p < 0,05$), МНО увеличено в 1,6–1,65 раза ($p < 0,05$), а постепенное увеличение синтеза II фактора в течение первой недели после ТП все же не приводило к достижению целевых значений. На 5–7-е сутки ПВ и МНО имели положительную динамику, однако были ниже, чем у доноров, в 1,35 и 1,3 раза ($p < 0,05$) соответственно, сохраняясь на этом уровне до 10-х суток наблюдения. На 10-е сутки наблюдения МНО было ниже значений у доноров в 1,3 раза, ПВ удлинено в 1,33 раза ($p < 0,05$) (рис. 1). Пик удлинения ПВ и повышения МНО приходился на конец 1-х суток после операции, что указывает на дефицит факторов коагуляции в этот срок.

Частичное восстановление уровня протромбина к 10-м суткам было достаточным для баланса в системе гемостаза, отражением чего является уровень ТВ и АЧТВ. На 10-е сутки ТВ и АЧТВ были в пределах референс-интервала. Необходимо отметить, что пик удлинения ТВ и АЧТВ приходился на период непосредственно после окончания операции, что связано с особенностями обработки донорской печени на back-table, применением промывающих и консервирующих растворов, а также ведением периода реперфузии трансплантата в ходе его имплантации. Длительность обработки печени на back-table составила $93,3 \pm 17,6$ мин. В период с 12 ч до 5 суток после ТП

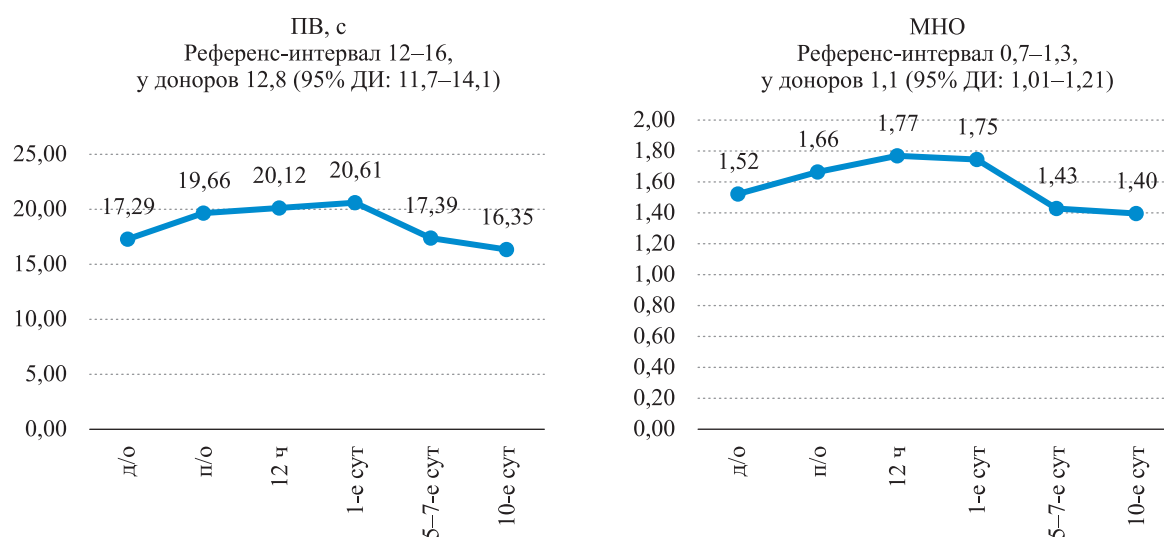


Рис. 1. Динамика ПВ и МНО у реципиентов доли печени

Fig. 1. Dynamics of Prothrombin Time and International Normalized Ratio in liver lobe recipients

параметр ТВ был на стационарном уровне и удлинён относительно доноров в 1,3–1,35 раза, а АЧТВ имело второй пик удлинения до 59,8 с (95% ДИ: 29,5–77,6) к концу первых суток наблюдения (рис. 2).

Примечательна широкая вариабельность АЧТВ, что было обусловлено индивидуальными особенностями каждого реципиента, дозой гепарина и концентрацией антитромбина III, поскольку АЧТВ является индикатором эффективности гепаринотерапии. На 5–7-е сутки АЧТВ находилось на целевом уровне 41,1 с (95% ДИ: 33,7–52,6), а к 10-м суткам составляло 33,7 с (95% ДИ: 20,5–47,6), что является значением в пределах референс-интервала. В то же время имелся дефицит АТ-III, а также естественных антикоагулянтов, синтезируемых печенью – протеинов С и S.

Содержание антитромбина III у реципиентов печени сохранялось на низком уровне вплоть до 10-х суток послеоперационного периода, хотя имело

тенденцию к постепенному повышению, начиная с 5-х суток (рис. 3).

Подчеркнем, что низкий уровень антитромбина III приводит к неэффективности гепаринотерапии, т. к. гепарин не активен в отсутствие своего кофактора, которым является АТ-III. Уровень АТ-III у здоровых доноров составляет 100,3% при референсном интервале 83–128%, а у реципиентов печени был снижен относительно этого уровня в 3,2; 3,0; 3,6; 2,3 и 1,7 раза на этапах наблюдения ($p < 0,05$). Пик снижения АТ-III пришелся на 1-е сутки после операции, после чего наметилась тенденция к повышению АТ-III, и к 5-м суткам он увеличился в 1,6 раза относительно предыдущего срока и возрос в динамике к 10-м суткам, все же оставался ниже референс-интервала и в 1,7 раза ниже, чем у доноров. Низкий уровень АТ-III при назначении антикоагулянтной терапии может служить индикатором в пользу выбора альтернативных антикоагулянтов (ингиби-

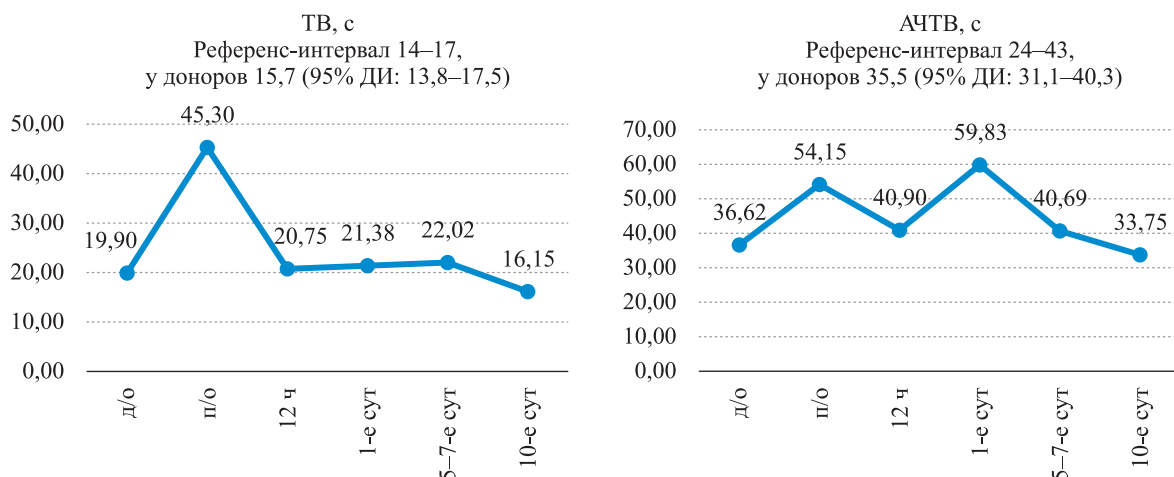


Рис. 2. Динамика ТВ и АЧТВ у реципиентов доли печени

Fig. 2. Dynamics of Thrombin Time and Activated Partial Thromboplastin Time in liver lobe recipients

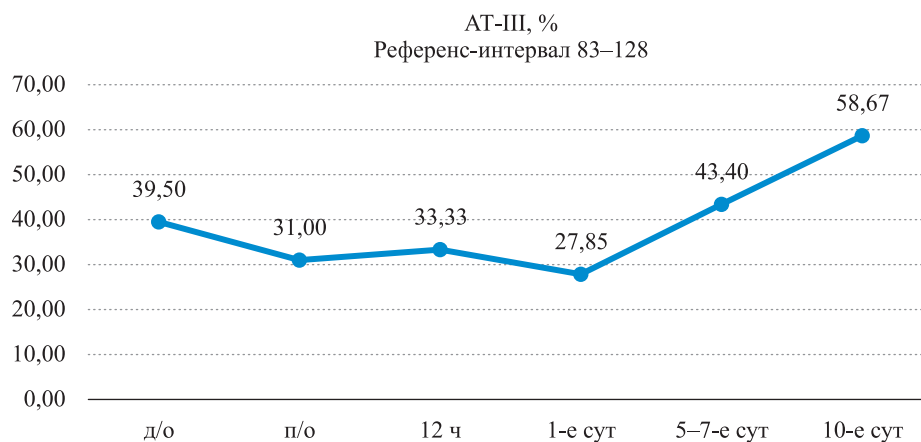


Рис. 3. Динамика АТ-III у реципиентов доли печени

Fig. 3. Dynamics of antithrombin III in liver lobe recipients

торов Ха и др.) до 5-х суток после операции ввиду возможной недостаточной эффективности нефракционированного гепарина в условиях дефицита АТ-III.

Уровень протеинов С и S, который исходно был снижен относительно уровня здоровых доноров в 1,9 ($p < 0,05$) и 1,1 ($p > 0,05$) раза соответственно, восстанавливался частично на 10-е сутки. Протеин С к 10-м суткам наблюдения восстанавливался лишь до 57%, что в 1,5 раза ниже целевого уровня ($p < 0,05$), а протеин S восстанавливался до 52,9%, что в 1,6 ($p < 0,05$) раза ниже целевого уровня. При этом пик снижения протеинов С и S был через 12 часов после ТП, когда протеин С был снижен в 2,8 раза, а протеин S – в 2,3 раза относительно уровня доноров ($p < 0,05$) (рис. 4).

Таким образом, результаты показывают, что компенсация в системе гемостаза происходит даже при низком уровне факторов коагуляции на 10-е сутки

ТП, когда ТВ и АЧТВ находятся в пределах референс-интервала, а МНО удлинено в 1,3 раза, АТ-III снижен в 1,7 раза, протеин С и S снижены в 1,5 и 1,6 раза соответственно относительно доноров.

Как видно, снижение антикоагулянтов более выражено, нежели прокоагулянтов, а в целом система гемостаза находится в неустойчивом равновесии, которое под влиянием внешних и внутренних факторов легко может сместиться как в сторону гипер-, так и гипокоагуляционного состояния. Значимым влияющим фактором при этом является активность фибринолитической системы и уровень фибриногена (рис. 5).

Так, активность плазминогена была снижена на протяжении первой недели после ТП, находясь на уровне в 2,2 и 2,5 раза ниже ($p < 0,05$) относительно доноров через 12 и 24 ч после ТП. К 5-м суткам активность плазминогена несколько возросла, а

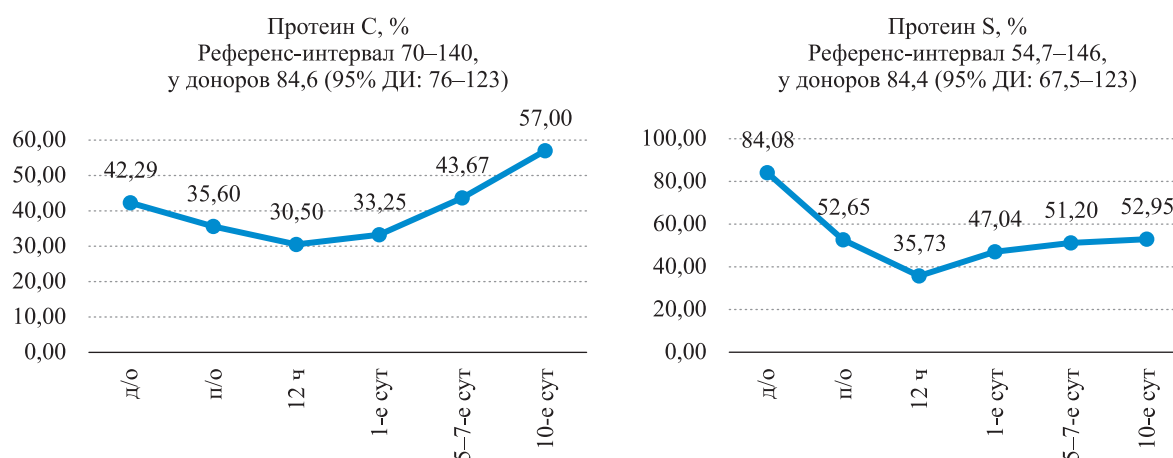


Рис. 4. Динамика протеинов С и S у реципиентов доли печени

Fig. 4. Dynamics of proteins C and S in liver lobe recipients

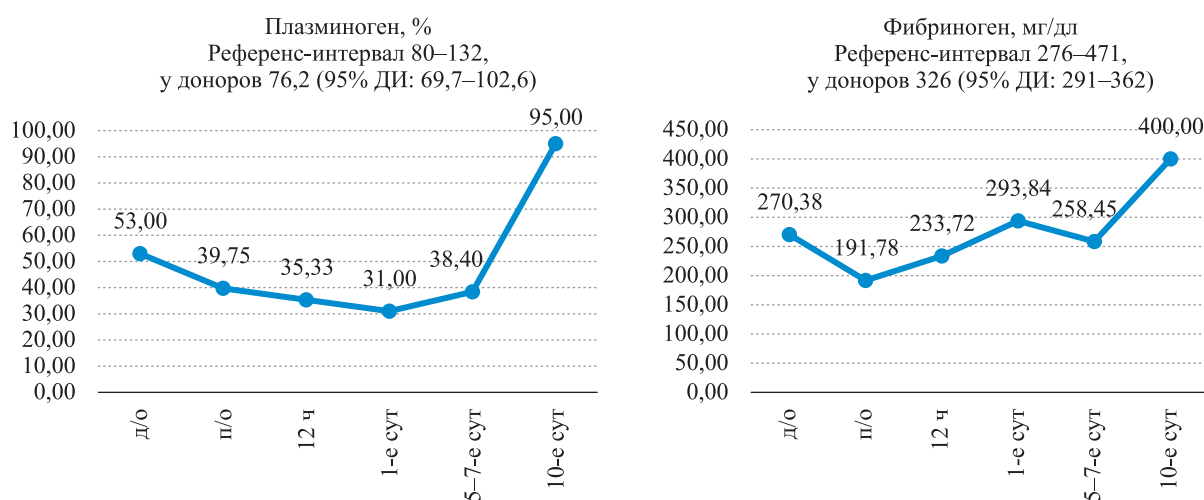


Рис. 5. Динамика уровня плазминогена и фибриногена у реципиентов доли печени

Fig. 5. Dynamics of plasminogen and fibrinogen levels in liver lobe recipients

на 10-е сутки она находилась в пределах референс-интервала, превышая таковую у доноров в 1,2 раза. Концентрация фибриногена была снижена в большей степени непосредственно после ТП и постепенно увеличивалась на протяжении 1-й недели, достигнув уровня референс-интервала на 10-е сутки после ТП.

Оценка содержания и активности фактора Виллебранда (ФВ) показала, что у реципиентов имело место снижение обоих показателей в динамике к 10-м суткам после ТП (рис. 6).

Непосредственно после окончания операции наблюдалось повышение активности ФВ (ФВ Act) без увеличения его количества (ФВ Ag), а в дальнейшем была отчетливая тенденция к снижению ФВ количественно, но без понижения его активности, вплоть до 5-х суток наблюдения. На 10-е сутки отмечалась нормализация количественного содержания ФВ Ag и снижение его активности до уровня референс-ин-

тервала, однако оба показателя были выше, чем у доноров, в 2,1 и 1,5 раза для ФВ Act и ФВ Ag соответственно ($p < 0,05$).

Количество тромбоцитов у реципиентов снижалось в 4,6 раза относительно уровня доноров на 1-е сутки и оставалось на этом уровне до 5-х суток после ТП, а к 10-м суткам увеличивалось в 2,1 раза относительно предыдущего срока, хотя не достигало уровня нижней границы референс-интервала и уровня доноров (рис. 7). Отметим, что на 1-е сутки после ТП тромбоцитопения, вероятно, компенсируется повышением их агрегационных свойств в условиях повышения активности фактора Виллебранда, а к 5-м суткам синхронно снижается активность ФВ и увеличивается количество тромбоцитов, обеспечивая баланс анти- и проагрегационных свойств. При этом повышение агрегации тромбоцитов и запуска каскада свертывания крови с развитием тромботических (как

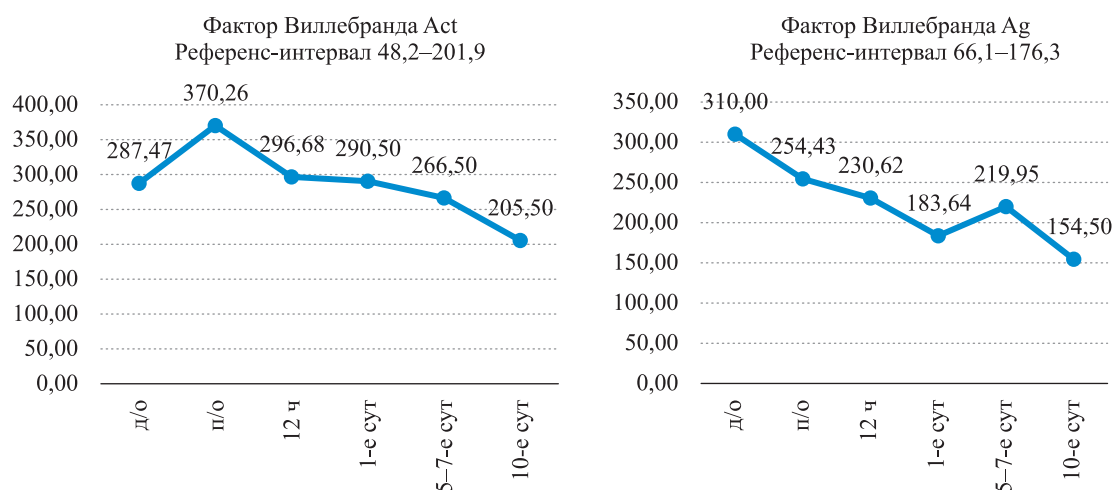


Рис. 6. Динамика уровня фактора Виллебранда у реципиентов доли печени

Fig. 6. Dynamics of Willebrand factor levels in liver lobe recipients

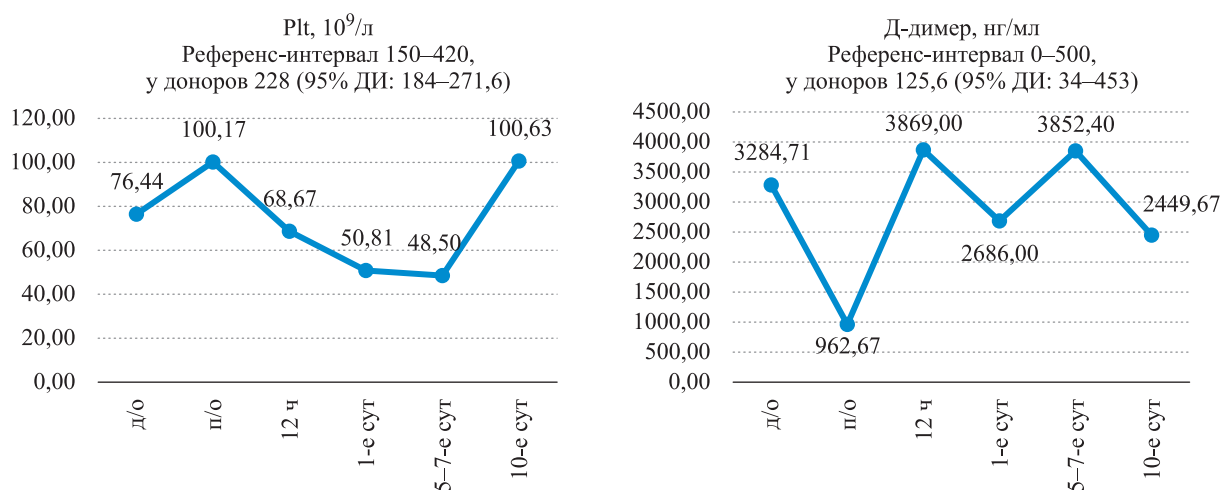


Рис. 7. Динамика уровня тромбоцитов (Plt) и Д-димера у реципиентов доли печени

Fig. 7. Dynamics of platelet (Plt) and D-dimer levels in liver lobe recipients

артериальных, так и венозных) осложнений мы не наблюдали. Концентрация Д-димера во все сроки была повышенной, в среднем составляя 962–3869 нг/мл, отражая разнонаправленные сдвиги этого показателя.

Изучение уровня гомоцистеина у реципиентов показало его снижение в 2,5 раза относительно уровня доноров непосредственно после операции, увеличение в 2 раза от этого уровня через 12 ч п/о, плато до 24 ч п/о и постепенное повышение до уровня доноров и референс-интервала, которое отмечалось уже на 5-е сутки после ТП (рис. 8).

Это указывает на восстановление реакций обмена аминокислот в печени, в частности реакций транسمетилирования, где участвуют метионин и гомоцистеин, а также и общих путей катаболизма аминокислот путем трансаминирования, декарбоксилирования и дезаминирования. Отметим, что гомоцистеин при повышении его уровня является независимым фактором развития инсульта и тромбозов, а также ассоциирован с развитием мозговых нарушений (депрессия, болезнь Альцгеймера, синдром хронической усталости), остеопороза. Низкий уровень гомоцистеина у реципиентов печени, вероятно, является протективным фактором в отношении развития тромботических осложнений, а динамика гомоцистеина отражает постепенное восстановление функциональной активности печени, адаптации донорской печени к функционированию в условиях организма реципиента.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пересадка печени от живого родственного донора отличается от ТП от посмертного донора тем, что в организм реципиента поступает не целый орган, а только его часть. Следовательно, сроки восстановления функций печени будут отличаться, что связано с количеством функционирующей печеночной

паренхимы. По данным литературы, у реципиентов целой печени от трупного донора восстановление синтетической функции печени и нормализация факторов гемостаза происходит на 1–2-е сутки [8, 11]. Нами было выявлено, что функция печени по синтезу достаточного количества факторов коагуляции, а также антикоагулянтов у реципиентов доли печени восстанавливалась медленно, т. к. целевые значения достигались частично лишь на 5–7-е сутки. При этом синтез естественных антикоагулянтов отставал от синтеза факторов свертывания, а активность фибринолитической системы зависела от течения послеоперационного периода. Как известно, уровень активации пламиногена зависит от степени повреждения тканей с выходом тканевых факторов – активаторов пламиногена, ингибиторов активаторов пламиногена PAI-1, степени эндотоксемии, выраженности эндотелиальной дисфункции (ЭД) и интенсивности дезактивации биоактивных молекул, в том числе при участии печени [11]. Прогрессирование снижения естественных антикоагулянтов плазмы в срок через 12 ч после ТП, выявленное нами, может быть фактором риска тромботических осложнений в этот период, особенно в условиях дефицита антитромбина III, и требует обязательного мониторингирования каждые 12 часов на протяжении первых 3 суток после ТП.

Низкий уровень протеина С при нормальном содержании его кофактора – протеина S также указывает на предрасположенность к тромботическим осложнениям. Как известно, дефицит протеина С ведет к нарушению инактивации V, VII факторов, что увеличивает прокоагулянтный потенциал плазмы крови, т. к. активный тромбин (IIa) не только катализирует превращение фибриногена в фибрин, но и активирует механизм противосвертывания через активацию протеина С. При достаточном содержании протеина С запускается следующий каскад: Па

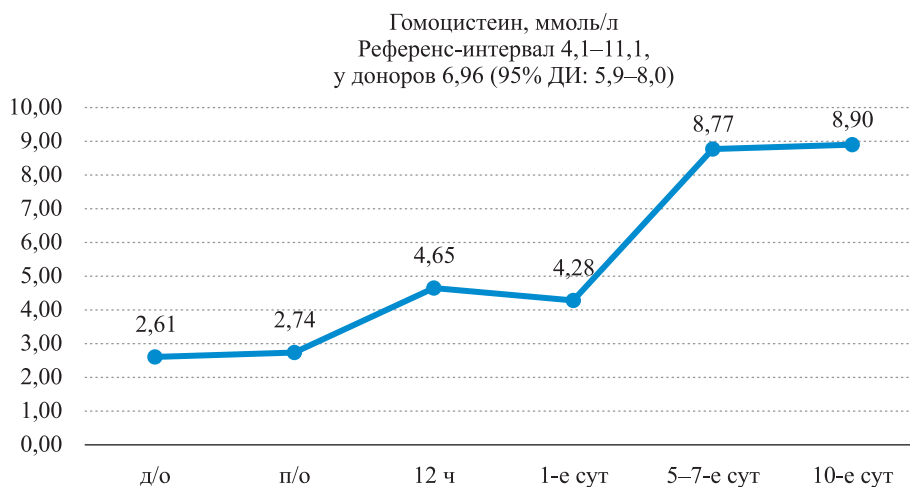


Рис. 8. Динамика уровня гомоцистеина у реципиентов доли печени

Fig. 8. Dynamics of homocysteine levels in liver lobe recipients

взаимодействует с тромбомодулином, кальцием, протромбином, и далее этот комплекс активирует протейин С, а он взаимодействует с кофактором S и ионами кальция, а комплекс, состоящий из протейина С, S, кальция, разрушает активный V и VII факторы, таким образом тормозя коагуляционный гемостаз как по внутреннему, так и по внешнему пути [11, 13]. Дефицит естественных антикоагулянтов, синтезируемых печенью, отчасти уравнивается дефицитом прокоагулянтов, однако это динамическое равновесие нестабильно.

Снижение фибриногена непосредственно после ТП, возможно, обусловлено тем, что фибриноген – это фактор, который первый реагирует на гемодилюцию и массивную кровопотерю. Средний объем кровопотери в нашем исследовании составил $1388,9 \pm 198,9$ мл за весь период операции, которая длилась в среднем $596,7 \pm 29,0$ мин. Постепенное восстановление концентрации фибриногена к концу первых суток – это результат включения синтетической функции печени.

Информативным маркером состояния эндотелия является фактор Виллебранда. Наши результаты показывают, что у реципиентов после ТП имеются признаки активации эндотелия, но не его повреждения, которые регрессируют и нормализуются к 10-м суткам после ТП. В то же время в исходном статусе у реципиентов имеется повышение как количества, так и активности ФВ, что указывает на повреждение эндотелия и ЭД.

Концентрация Д-димера у реципиентов была повышенной во все сроки наблюдения, что было ожидаемым, учитывая терминальную стадию заболевания печени в исходном статусе и оперативную травму в результате ТП. Учитывая низкую специфичность Д-димера для прогноза тромботических осложнений в послеоперационном периоде, повышение его следует рассматривать как типичное, а мониторинг динамики этого показателя следует проводить по показаниям, в случае клинической необходимости. Также отметим, что все реципиенты получали антикоагулянтную терапию, артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений мы не наблюдали ни в одном случае. Низкий уровень гомоцистеина, который мы констатировали у своих пациентов, возможно, является протективным от этих грозных осложнений.

Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что мониторинг системы гемостаза у реципиентов доли печени позволяет не только своевременно диагностировать тромбогеморрагические осложнения, но и судить о динамическом равновесии про- и антикоагулянтов, сроках восстановления активности основных факторов системы гемостаза и, согласно этому, варьировать режимы введения антикоагулянтов, антиагрегантов, ингибиторов фибринолиза и

проводить заместительную терапию, т. е. осуществлять концепцию управления гемостазом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами результаты позволили сделать следующие выводы.

1. У реципиентов доли печени в исходном статусе имеет место сбалансированное снижение факторов коагуляции (IIa), а также антикоагулянтов (протейины С, S, АТ-III) на фоне достоверно ($p < 0,05$) повышенного относительно уровня у доноров фактора Виллебранда ФВ Ag, ФВ Act.
2. В течение первых суток после ТП МНО снижено в 1,6–1,63 раза, ТВ удлинено в 1,3 раза, АТ-III снижен в 3,0–3,6 раза, протейин С – в 2,8–2,5 раза, протейин S – в 2,3–1,4 раза, плазминоген – в 2,2–2,5 раза, при этом имеется отчетливая тенденция удлинения ТВ, ПВ и снижения протейинов С и S к 12 ч послеоперационного периода на фоне резко сниженного уровня АТ-III, что позволяет рассматривать этот срок как критический, когда синтетическая и элиминационная функция печени недостаточна.
3. К 5–7-м суткам после ТП не происходит полного восстановления уровня факторов гемостаза, хотя уровень МНО, АТ-III, протейина С, плазминогена достоверно выше относительно 1-х суток наблюдения, однако ниже уровня доноров в 1,3; 2,3; 1,9 раза ($p < 0,05$) соответственно.
4. Компенсация в системе гемостаза происходит даже при низком уровне факторов коагуляции на 10-е сутки ТП, когда ТВ и АЧТВ находятся в пределах референс-интервала, а МНО удлинено в 1,3 раза, АТ-III снижен в 1,7 раза, протейин С и S снижены в 1,5 и 1,6 раза соответственно относительно доноров ($p < 0,05$).
5. Непосредственно после окончания операции наблюдалось повышение активности ФВ (ФВ Act) без увеличения его количества (ФВ Ag), а в дальнейшем была отчетливая тенденция к снижению ФВ количественно, но без понижения его активности вплоть до 5-х суток наблюдения; на 10-е сутки отмечалась нормализация количественного содержания ФВ Ag и снижение его активности до уровня референс-интервала, однако оба показателя были выше, чем у доноров, в 2,1 и 1,5 раза для ФВ Act и ФВ Ag соответственно ($p < 0,05$), отражая сначала активацию эндотелия, а затем ее регресс.
6. Синтез естественных антикоагулянтов отстает от синтеза факторов свертывания, а активность фибринолитической системы зависит от течения послеоперационного периода; у реципиентов после ТП имеются признаки активации эндотелия, но не его повреждения, о чем свидетельствует уровень ФВ Ag, ФВ Act, когда ФВ Ag понижается

при сохраняющейся высокой ФВ Аст, а в дальнейшем имеет место тенденция к нормализации этих показателей до уровня референс-интервала к 10-м суткам после ТП.

7. Низкий уровень гомоцистеина у реципиентов печени, вероятно, является протективным фактором в отношении развития тромботических осложнений, а динамика повышения концентрации гомоцистеина к 10-м суткам после ТП отражает постепенное восстановление функциональной активности печени, адаптации донорской печени к функционированию в условиях организма реципиента.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Gautier S, Monakhov A, Gallyamov E, Tsurulnikova O, Zagaynov E, Dzhanbekov T. Laparoscopic left lateral section procurement in living liver donors: A single center propensity score-matched study. *The Journal of Clinical and Translational Research*. 2018 Sep; 32 (9): e13374. doi: 10.1111/ctr.13374.
2. Мойсюк ЯГ, Малиновская ЮО, Богомолов ПО. Трансплантация печени. Современные достижения и проблемы. *Вестник МЕДСИ*. 2017; 29. Moysyuk YaG, Malinovskaya YuO, Bogomolov PO. Transplantatsiya pecheni. Sovremennye dostizheniya i problemi. *Vestnik MEDSI*. 2017; 29.
3. Buros C, Dave AA, Furlan A. Immediate and Late Complications After Liver Transplantation. *Radiologic Clinics of North America*. 2023 Sep; 61 (5): 785–795. doi: 10.1016/j.rcl.2023.04.002.
4. Bezinover D, Molly FD, Dalal PG, Moores RP, Stine JG, Wang M et al. Perioperative thrombotic complications associated with pediatric liver transplantation: a UNOS database evaluation. *HPB*. 2019; 21 (3): 370–378. doi: 10.1016/j.hpb.2018.08.014.
5. Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, Zanusi G, Senzolo M, Ori C. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015 July 14; 21 (26): 8004–8013. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.8004.
6. Хубутия МШ, Чжао АВ, Шадрин КБ. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (2): 60–66. Khubutia MSh, Zhao AV, Shadrin KB. Postoperative complications in liver transplant recipients: modern considerations of pathogenesis and main areas of prophylaxis and treatment. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; 11 (2): 60–66. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2009-2-60-66>.
7. Soltys K, Lemoine C, Zhang X, Bhat R, Bucuvalas J, Rasmussen S et al. Factors associated with thrombotic and hemorrhagic complications in pediatric liver transplant: A multi-center analysis from the Starzl Network for Excellence in Pediatric Transplantation. *Pediatr Transplant*. 2023 Jun; 27 (4): e14521. doi: 10.1111/PETR.14521.
8. Медеубеков УШ, Куандыков ТК, Мутагиров ВВ. Оценка гемостаза и его коррекция у пациентов после трансплантации печени. *Бюллетень хирургии Казахстана*. 2016; 3: 30–33. Medeubekov USh, Kuandikov TK, Mutagirov VV. Otsenka gemostaza i yego korrektsiya u patsientov posle transplantatsii pecheni. *Byulleten khirurgii Kazakhstana*. 2016; 3: 30–33.
9. Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centers. *Transplantation*. 2003 Feb 15; 75 (3 Suppl): S12–S15. doi: 10.1097/01.TP.0000046534.45645.47. PMID: 12589131.
10. Podoplelova NA, Nechipurenko DY, Ignatova AA, Sveshnikova AN, Pantelev MA. Procoagulant platelets: Mechanisms of generation and action. *Hämostaseologie*. 2021 Apr; 41 (2): 146–153. doi: 10.1055/a-1401-2706.
11. Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, Roberts L, Stanworth S, Thachil J et al. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021; 19 (4): 1116–1122. doi: 10.1111/jth.15239.
12. Григорьева КН, Бицадзе ВО, Хизроева ДХ, Цибизова ВИ, Третьякова МВ, Блинов ДВ и др. Прогностическое значение фактора фон Виллебранда в клинической практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022; 16 (5): 588–599. Grigoreva KN, Bitsadze VO, Khizroeva DKh, Tsimbizova VI, Tretyakova MV, Blinov DV et al. Prognostic value of von Willebrand factor in clinical practice. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022; 16 (5): 588–599. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.363.
13. Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28; 22 (4): 1541–1550. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1541. PMID: 26819521; PMCID: PMC4721987.
14. Borst AJ, Sudan DL, Wang LA, Neuss MJ, Rothman JA et al. Bleeding and thrombotic complications of pediatric liver transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65 (5): e26955. doi: 10.1002/pbc.26955.

Статья поступила в редакцию 07.09.2023 г.

The article was submitted to the journal on 07.09.2023