

## НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О.

Учреждение здравоохранения «9-я городская клиническая больница», Минск

Печень играет ключевую роль в первичном и вторичном гемостазе, являясь местом синтеза всех факторов свертывания и их ингибиторов. Заболевания печени приводят к сложным изменениям в гемостазе, при этом сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами, но со сниженным резервом. Все больше накапливается данных о том, что тромбоз воротной и печеночных вен лежит в основе прогрессирования заболевания у пациентов с циррозом и усугубляет нарушения гемостаза. Эти нарушения гемостаза не всегда ведут к спонтанным кровотечениям, которые возникают только при наличии дополнительных факторов, например инфекции. Обычно терапия расстройств коагуляции при заболеваниях печени требуется во время кровотечения или перед выполнением инвазивных процедур. У пациентов с заболеваниями печени в их конечной стадии трансплантация является единственным возможным методом лечения, который способен восстановить нормальный гемостаз и скорректировать генетические дефекты свертывания. Во время трансплантации печени кровотечения обусловлены сопутствующей гипокоагуляцией, развитостью коллатеральной венозной сети вследствие портальной гипертензии и усилением активности фибринолиза.

*Ключевые слова:* заболевания печени, гемостаз

## HEMOSTATIC DISORDERS IN LIVER DISEASES

Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O.

9<sup>th</sup> state clinical hospital, Minsk

The liver is an essential player in the pathway of coagulation in both primary and secondary hemostasis as it is the site of synthesis of all coagulation factors and their inhibitors. Liver diseases are associated with complex changes in coagulation and the delicate balance between pro and antithrombotic factors is preserved but reset to a lower level. There is growing evidence that portal and hepatic vein thrombosis is cause of disease progression in cirrhotic patients and worsens hemostatic abnormalities. These hemostatic abnormalities do not always lead to spontaneous bleeding, which may be triggered only by additional factors, such as infections. Usually therapy for coagulation disorders in liver disease is needed only during bleeding or before invasive procedures. In patients with end stage liver disease liver transplantation is the only treatment available, which can restore normal hemostasis, and correct genetic clotting defects. During liver transplantation hemorrhage may occur due to the pre-existing hypocoagulable state, the collateral circulation caused by portal hypertension and increased fibrinolysis.

*Key words:* liver diseases, hemostasis

Печень играет ключевую роль в первичном и вторичном гемостазе. Она является местом синтеза всех факторов свертывания и их ингибиторов за исключением фактора Виллебранда и отвечает за элиминацию комплексов «активированный фактор – ингибитор». Заболевания печени приводят к сложным комплексным нарушениям в системе гемостаза, но при этом сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами со сниженным резервом, и этот баланс легко нарушается в ту либо другую сторону, поэтому у

пациентов с тяжелыми поражениями печени могут развиваться не только кровотечения, но и тромбозы (табл.) [40]. При циррозе печени нарушается функция тромбоцитов, а вследствие вторичной спленомегалии и снижения синтеза тромбопоэтина развивается тромбоцитопения.

Все вышеперечисленные нарушения гемостаза не всегда приводят к спонтанным кровотечениям. Инфекция (сепсис) является одним из тех факторов, которые смещают баланс в сторону гипокоагуляции, значительно ухудшая свертывание, и тем самым за-

*Статья поступила в редакцию 04.12.09 г.*

**Контакты:** Минов Андрей Федорович. **Тел.** +(375 44) 772-24-37, **e-mail:** andrei.minou@gmail.com

Таблица  
Нарушения гемостаза при заболеваниях печени

Способствует кровотечению	Способствует тромбозу
1. Тромбоцитопения 2. Нарушение функции тромбоцитов 3. Повышение ингибирования тромбоцитов оксидом азота (NO) и простациклином 4. Низкий уровень факторов II, V, VII, IX, X, XI 5. Качественные и количественные нарушения фибриногена 6. Низкий уровень $\alpha_2$ -антиплазмина, тромбином активируемого ингибитора фибринолиза (ТАФИ)	1. Повышенный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда 2. Низкий уровень протеина С, протеина S, антитромбина III, $\alpha_2$ -макроглобулина 3. Низкий уровень плазминогена 4. Низкий уровень кофактора II

пускают развитие кровотечения из варикозно расширенных вен (ВРВ).

Как правило, терапия нарушений коагуляции требуется только при кровотечении или перед выполнением инвазивных процедур. При развитии конечной стадии заболевания печени трансплантация является единственным методом лечения, который приводит к восстановлению системы гемостаза, в том числе при наличии генетических дефектов свертывания.

## Факторы свертывания

### Прокоагулянтные факторы

Печень является местом синтеза фибриногена и факторов II, V, VII, IX, X, XI и XII. Фактор Виллебранда синтезируется эндотелием, а фактор VIII синтезируется как печеночными, так и внепеченочными синусоидальными эндотелиоцитами, поэтому плазменная концентрация фактора VIII не снижается при заболеваниях печени, а может быть даже повышена [30].

Витамин К является обязательным кофактором для синтеза биологически активных форм факторов II, VII, IX и X. При нарушении  $\gamma$ -карбоксилирования вследствие дефицита витамина К или действия его антагонистов образуются неактивные формы этих факторов. При холестазах снижена продукция желчных кислот, что ведет к уменьшению абсорбции витамина К из тонкого кишечника. Дефицит витамина К можно скорректировать назначением его в дозе 10 мг в сутки в течение 24–48 часов. При паренхиматозных заболеваниях печени страдает синтетическая функция печени, поэтому введение витамина К неэффективно.

При острой печеночной недостаточности в первую очередь снижается концентрация факторов с малым периодом полураспада (факторов V и VII, а затем факторов II и X) [29]. Уровень фактора VIII и фактора Виллебранда обычно повышен. При этом высокий уровень цитокинов ведет к росту уровня тканевого фактора, активации им факторов II, V, VII, X и снижению концентрации последних. В то же время образующийся тромбин быстро инактивируется антитромбином III, что предотвращает активацию и потребление факторов VIII, XI, IX, и их плазменная концентрация остается неизменной [30].

Мутация гена, кодирующего протромбин, является наиболее частой (22% случаев) причиной тромбоза воротной вены у пациентов без цирроза. Мутация гена, кодирующего фактор V, в 20% случаев является причиной тромбоза печеночных вен.

### Фактор Виллебранда

Плазменная концентрация фактора Виллебранда повышается как при острой печеночной недостаточности, так и при хронических заболеваниях печени [2]. Доказана корреляция между тяжестью заболевания печени и уровнем фактора Виллебранда в плазме.

### Фибриноген

Фибриноген является белком острой фазы воспаления, и его концентрация остается в норме либо повышается при заболеваниях печени. Низкая концентрация (ниже 1 г/л) наблюдается только при очень тяжелых поражениях печени вследствие сниженного синтеза. Стоит отметить, что высокая концентрация фибриногена у пациентов с хроническим гепатитом, холестатической желтухой и гепатоцеллюлярной карциномой не ведет к повышению образования сгустков, так как большая часть его нефункциональна [20]. При этом в коагулограмме наблюдается удлинение тромбинового времени (ТВ) при нормальном активированном частичном тромбопластиновом времени (АЧТВ), протромбиновом времени (ПВ), нормальном или повышенном содержании фибриногена.

### Тромбоциты

При заболеваниях печени часто нарушается функциональная активность тромбоцитов и снижается их количество, что ведет к нарушению первичного гемостаза. Около одной трети пациентов с хроническими заболеваниями печени имеют тромбоцитопению ( $70\text{--}90 \cdot 10^9/\text{л}$ ), которая нарастает параллельно с прогрессированием заболевания и развитием гиперспленизма. Уровень тромбопоэтина повышается при тромбоцитопении, но в меньшей степени, чем это происходит у пациентов с нормальной функцией печени. Вирусный гепатит С, злоупотребление алкоголем, дефицит фолиевой кислоты ведут к миелосупрессии, еще больше снижая число тромбоцитов. Тромбоцитопения при В-вирусном цир-

розе, первичном билиарном циррозе и первичном склерозирующем холангите может быть обусловлена и иммунными механизмами – повышением продукции В-лимфоцитами антител, связывающихся с поверхностными гликопротеиновыми рецепторами тромбоцитов. Сама по себе тромбоцитопения не повышает риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен, но коррелирует с объемом кровопотери во время операции [12].

При патологии печени снижается агрегационная способность тромбоцитов, что обусловлено нарушением механизмов трансдукции сигнала [15]. При холестатических заболеваниях печени часто определяется нормо- или гиперкоагуляция при тромбоэластографии и нормальная или повышенная функция тромбоцитов при исследовании на анализаторе функции тромбоцитов (PFA-100).

Обычно спленэктомия противопоказана пациентам с циррозом печени из-за высокой летальности и высокого риска развития тромбоза воротной вены. Эмболизация селезеночной артерии с уменьшением кровотока на 30–50% нормализует или значительно увеличивает количество тромбоцитов. Постановка трансюгулярного внутривенного портосистемного шунта (TIPS) увеличивает, но не нормализует количество тромбоцитов.

## Антикоагулянтные факторы

### *Антитромбин III*

Антитромбин III (АТ III) – витамин-К-независимый гликопротеин, синтезируемый печенью и эндотелием. При заболеваниях печени его концентрация снижается из-за уменьшения синтеза и/или увеличения потребления при гиперфибринолизе. Обычно дефицит антитромбина III умеренный, и тромботические осложнения крайне редки [9].

### *Протеин С и протеин S*

Протеины С и S – витамин-К-зависимые гликопротеины, синтезируемые преимущественно гепатоцитами. При острых и хронических заболеваниях печени их концентрация снижается вместе с концентрацией других факторов свертывания, что отражает степень нарушения синтетической функции печени [33]. Генетически обусловленный дефицит протеина С обнаруживается у 20% пациентов с синдромом Бадда–Киари, а протеина S – у 7% пациентов с первичным склерозирующим холангитом или тромбозом воротной вены [4].

## Нарушения в фибринолитической системе

Все протеины, вовлеченные в процесс фибринолиза, за исключением тканевого активатора плазминогена (ТАП) и ингибитора активатора плазми-

ногена 1 (ИАП-1), синтезируются в печени. При циррозе снижена концентрация в плазме плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина, фактора XIII и тромбином активируемого ингибитора фибринолиза. Уровень ТАП повышен при заболеваниях печени вследствие уменьшения его клиренса, в то время как уровень ИАП-1 нормальный или слегка выше нормы. Таким образом, концентрации ИАП-1 недостаточно для нейтрализации ТАП, что ведет к повышению фибринолиза [23]. При острой печеночной недостаточности отмечается высокий уровень ИАП-1, и баланс смещается в сторону гипофибринолиза [38]. Имеются данные, что гиперфибринолиз может быть обусловлен высоким уровнем эндотоксинов в плазме [1], которые всасываются в кровь вместе с асцитической жидкостью. Так как выраженность асцита является одним из критериев оценки по шкале Чайлд-Пью, то гиперфибринолиз коррелирует с тяжестью печеночной дисфункции при циррозе, оцениваемой по этой шкале. Стоит отметить, что не у всех пациентов с циррозом имеет место гиперфибринолиз. Пациенты с холестатическими заболеваниями печени характеризуются нормальной или повышенной коагуляцией: более высокий уровень ИАП-1 по сравнению с заболеваниями печени другой этиологии уравнивает повышенную активность ТАП. До сих пор остается проблематичным предугадать, разовьется ли гиперфибринолиз, который лабораторно не выявляется в стабильном состоянии у пациента с циррозом, при воздействии стрессовых факторов (инфекция, оперативное вмешательство).

### *Диссеминированное и ускоренное внутрисосудистое свертывание*

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) характеризуется внутрисосудистым образованием фибрина вследствие чрезмерной активации свертывающей системы, которая превосходит возможности противосвертывающей системы. Происходит потребление факторов свертывания и тромбоцитов, вторичная активация фибринолиза, что повышает кровоточивость.

Поздние стадии ДВС-синдрома и нарушения гемостаза при циррозе по лабораторным показателям очень схожи: удлинены ПВ и АЧТВ, низкий уровень фибриногена, повышено содержание продуктов деградации фибрина и D-димеров, тромбоцитопения. Поэтому дифференциальный диагноз только по лабораторным данным может быть затруднен. Наличие ДВС-синдрома у пациентов с циррозом печени в настоящее время оспаривается. Несмотря на наличие сходных отклонений в лабораторных тестах, на аутопсии у пациентов с циррозом не находят отложений фибрина, и клинически ДВС-синдром проявляется крайне редко [10].

Более чувствительные тесты, такие как количественное определение фибринопептида А, фрагмен-

та 1+2 протромбина, D-димеров, растворимых фибрин-мономер-комплексов, показывают наличие так называемого феномена ускоренного внутрисосудистого свертывания и фибринолиза у 30% пациентов с циррозом. Феномен ускоренного внутрисосудистого свертывания и фибринолиза более выражен в воротной вене, чем в системном кровотоке [3]. Это связано с более высоким уровнем эндотоксинов в воротной вене, что запускает выброс ИЛ-6 и  $\alpha$ -ФНО, тем самым активируя внутрисосудистое свертывание.

### Прогностическая ценность плазменной концентрации факторов свертывания

При циррозе плазменная концентрация факторов свертывания является индикатором синтетической функции печени. ПВ является частью шкалы Чайлд-Пью, которая наиболее часто используется для оценки тяжести поражения печени. Недавно разработанная шкала MELD, включающая в себя международное нормализованное отношение (МНО), оценивает вероятность смерти в ближайшие 3 месяца и используется для определения первоочередности в трансплантации печени [26].

Определение концентрации факторов свертывания не дает существенной дополнительной информации по сравнению с определением ПВ и МНО. Многофакторный анализ прогностических факторов у пациентов с циррозом показал, что уровень фактора VII был независимым предиктором выживаемости: фактор VII < 34% соответствовал летальности 93% в ближайшие 10 месяцев [45].

При фульминантной печеночной недостаточности уровень фактора V может служить для определения показаний к трансплантации печени: трансплантация печени показана, когда фактор V ниже 20% у пациентов младше 30 лет и ниже 30% у пациентов старше 30 лет [5].

### Оценка риска развития тромбозов

Тромбозы иногда «парадоксально» случаются у пациентов с циррозом даже в тех ситуациях, когда клинически имеется повышенный риск развития кровотечений. Несмотря на гипокоагуляцию по данным лабораторных тестов, этих пациентов не следует рассматривать как находящиеся вне риска развития тромбоза. Wanless с соавт. считают, что тромбоз воротной вены или печеночных вен является причиной прогрессирования заболевания. Тромбозы воротной вены или печеночных вен были обнаружены в 70% трансплантированных печеней, и в 36% имелись гистологические признаки хронического тромбоза [47].

Тромбоз воротной вены осложняет течение цирроза в 0,6–15% случаев и ведет к ухудшению

функции печени, развитию асцита, а в некоторых случаях – к мезентериальным инфарктам. У таких пациентов показано раннее назначение антикоагулянтов, что позволяет добиться реканализации в 50% случаев и предупредить распространение тромба без развития геморрагических осложнений.

При синдроме Бадда–Киари антикоагулянты следует назначить сразу же после установления диагноза, так как сопутствующие этому заболеванию генетические дефекты, ведущие к тромбозам, до сих пор полностью не изучены. Раннее назначение антикоагулянтов улучшает прогноз. Антикоагулянтная терапия должна быть продолжена и после пересадки печени из-за высокого риска рецидива и развития тромботических осложнений после трансплантации.

У пациентов с холестатическими заболеваниями печени тромбоэластография часто выявляет гиперкоагуляцию. Эти пациенты могут быть склонны к тромбозам.

Риск тромбоза глубоких вен и тромбоемболии легочных артерий при циррозе плохо изучен, но описан в литературе [16]. Пока нет рекомендаций ни по лечению тромботических осложнений, ни по их профилактике, например при фибрилляции предсердий, у пациентов с циррозом печени.

### Оценка риска развития кровотечения

Роль, которую играют изменения коагуляции в развитии кровотечений при циррозе, до конца не определена. Частично это объясняется сложностью (в том числе и высокой стоимостью) определения прокоагулянтных и антикоагулянтных факторов и баланса между ними (табл.) [40]. К тому же очень мало тестов, которые отражают процесс коагуляции *in vivo*. В одном из недавних исследований *in vitro* изучалось образование тромбина у пациентов с циррозом – оно было не нарушено. Авторы это объясняют тем, что нарушения в свертывающей и противосвертывающей системах происходят параллельно. Однако методы оценки гемостаза *in vitro* имеют ряд ограничений, одно из главных – это использование фосфолипидов вместо активированных тромбоцитов [44].

Роль нарушений системы гемостаза в кровотечении из варикозно расширенных вен (ВРВ) неясна. Гиперфибринолиз способствует, но не является непосредственной причиной развития кровотечений. Высокий уровень продуктов деградации фибрина, как маркеров активного фибринолиза, ассоциирован с более высоким риском кровотечения по сравнению с пациентами, у которых в плазме отсутствуют продукты деградации фибрина (относительный риск = 8,0). В настоящий момент только количество баллов по шкале Чайлд-Пью и эндоскопические пара-

метры ВРВ остаются главными прогностическими факторами развития кровотечения [46]. Изучалась роль инфекции и эндогенных гепариноподобных субстанций, определяемых тромбозластографически, в кровотечении из ВРВ пищевода. Вurtoughs с соавт. показал, что ухудшение коагуляции во время инфекции обусловлено наличием в крови определяемых тромбозластограммой субстанций, похожих на низкомолекулярный гепарин. Инфекция может быть пусковым фактором в развитии кровотечения, и оба фактора (инфекция и гепариноподобные субстанции) могут обуславливать персистенцию кровотечения у части пациентов [7].

### Новые возможности в исследовании системы гемостаза

Рутинно используемые лабораторные тесты, такие как определение АЧТВ и ПВ, имеют ряд существенных недостатков. Во-первых, исследуется не цельная кровь, а плазма. Во-вторых, оценивается только прокоагулянтная составляющая гемостаза. В-третьих, возможно получение недостоверных результатов при высоком уровне билирубина. Большими диагностическими возможностями обладает метод тромбозластометрии. Исследование проводится на цельной крови и позволяет в короткие сроки (10–15 минут) дифференцировать причину гипокоагуляции: дефицит факторов свертывания, наличие ингибиторов факторов свертывания (гепарин), гиперфибринолиз, качественные и количественные изменения фибриногена и тромбоцитов. Это дает возможность применить специфически направленную терапию вместо мультитрансфузионного подхода.

### Инвазивные процедуры

В стандарт обследования для оценки риска кровотечения перед инвазивными процедурами входит определение ПВ и количества тромбоцитов. У пациентов с циррозом отмечается более высокий уровень летальности во время операции [37], что в 60% связано с большой кровопотерей. Более ранние исследования выявили следующую зависимость: удлинение протромбинового времени на 1,5 и более секунд и на 2,5 и более секунд соответствуют летальности в 47 и 87% соответственно [21]. Поэтому удлинение ПВ более чем на 3 секунды и количество тромбоцитов менее 50 000/мм<sup>3</sup> можно считать относительными противопоказаниями для планового оперативного вмешательства у пациентов с циррозом.

Биопсия печени широко используется для диагностики и определения степени тяжести поражения печени и выраженности фиброза. Более того,

биопсия печени необходима для диагностики реакции отторжения после трансплантации печени. Эта процедура осложняется кровотечением в 0,35–0,5% случаев, летальность при развитии этого осложнения составляет 0,1%. В одном из исследований у пациентов, которым выполнялась лапароскопическая биопсия печени, не было выявлено корреляции между риском кровотечения из места пункции и результатами коагуляционных тестов [18]. Несмотря на отсутствие пороговых значений коагуляционных тестов, отклонения выше которых ассоциированы с риском развития кровотечения при лапароскопической биопсии печени, перед чрескожной биопсией печени все же рекомендуется определять МНО и количество тромбоцитов. Исследование, проведенное Британским обществом гастроэнтерологов в 1991 году, показало, что риск развития кровотечения у пациентов с МНО > 1,5 в два раза выше. В литературе не существует единого мнения относительно нижней границы числа тромбоцитов для выполнения биопсии печени. Руководство Британского общества гастроэнтерологов [22] рекомендует поддерживать число тромбоцитов более 80 000 в мм<sup>3</sup>, рекомендации же клиники Мейо – 50 000/мм<sup>3</sup> в качестве порогового значения. Если лабораторные тесты выходят за указанные выше пределы, то может быть выполнена трансюгулярная биопсия печени, которая является более безопасной и не требует заместительной терапии свежезамороженной плазмой или тромбоцитарной массой.

При небольших манипуляциях, таких как торакоцентез, парацентез или люмбальная пункция, у пациентов с заболеваниями печени нет четких рекомендаций по нижним границам коагуляционных тестов для выполнения этих процедур. Противопоказаниями к ним являются только ДВС-синдром или гиперфибринолиз.

### Коагуляция при инфекции и сепсисе

Общая частота инфекционных осложнений при циррозе составляет около 30%. Инфекции ассоциированы с высоким риском ранних повторных кровотечений и более высокой летальностью. Подтверждением этому служит тот факт, что профилактическое назначение антибиотиков ведет к снижению частоты повторных кровотечений [24].

Вurtoughs с соавт. изучали данные тромбозластографии и выявили, что у 20 пациентов с циррозом печени, у которых развилось раннее повторное кровотечение, ухудшение параметров тромбозластографии отмечалось уже за день до повторного кровотечения. Кроме того, пациенты с бактериальной инфекцией имели более выраженные изменения на тромбозластограмме. Тот факт, что эти изменения корригировались *in vitro* добавлением гепарина-

зы 1 – фермента, который разрушает гепариноподобные субстанции, – говорит о том, что изменения были обусловлены наличием последних [7]. Гепариноподобные вещества определялись в крови не только за сутки до кровотечения из ВРВ пищевода, но и спустя несколько часов после него [43]. На основании этих данных была выдвинута гипотеза, что эндотоксины и воспаление (вследствие инфекции) могут способствовать выбросу гепариноподобных субстанций из эндотелия и тучных клеток [7]. Кроме того, сепсис ведет к ухудшению функции тромбоцитов, снижению их количества и способности к агрегации (последнее обусловлено повышенной продукцией NO), что еще больше нарушает гемостаза.

### Терапия нарушений гемостаза у пациентов с циррозом печени

Коррекция нарушений коагуляции при заболеваниях печени показана только при кровотечении из ВРВ, во время операции или перед выполнением инвазивных манипуляций.

Внутривенное введение витамина К в дозе 10 мг в сутки в течение 24–48 часов ликвидирует его дефицит.

Свежезамороженная плазма (СЗП) содержит все факторы свертывания, и ее введение позволяет скорректировать удлиненное протромбиновое время, но степень коррекции зависит от дозы СЗП и исходного уровня протромбинового времени. Ведет ли нормализация протромбинового времени к улучшению гемостаза, до конца не выяснено. К тому же эта коррекция кратковременна (24–48 часов). Ее длительность зависит от периода полураспада факторов свертывания (особенно фактора VII). Наиболее частым показанием к трансфузии СЗП является наличие кровотечения у пациентов с МНО  $\geq 2$  или удлинением протромбинового времени более чем на 4 секунды [17]. Во время операции или перед выполнением инвазивных манипуляций заместительная терапия показана при удлинении протромбинового времени на 50% от нормы (т. е. при МНО = 2) [17]. Трансюгулярная биопсия должна выполняться, когда не удалось добиться полной коррекции коагулопатии трансфузией СЗП. При массивной трансфузии эритроцитарной массы во избежание снижения концентрации факторов свертывания вследствие дилуции на каждые две дозы эритроцитарной массы переливают одну дозу свежемороженой плазмы. Чтобы увеличить активность факторов свертывания на 1–2%, необходимо перелить СЗП в дозе 1 мл/кг. Достичь адекватного восполнения дефицита факторов трудно из-за необходимости трансфузии большого объема СЗП, что нежелательно у пациентов с циррозом, у которых объем циркулирующей крови и так повышен, а при

острой печеночной недостаточности увеличение объема плазмы может вызвать повышение внутричерепного давления. Более того, из-за короткого периода полураспада некоторых факторов свертывания введение свежемороженой плазмы следует повторять через каждые 6–12 часов.

При низком количестве тромбоцитов переливают тромбоцитарную массу, один пакет на каждые 10 кг массы тела, с контролем числа тромбоцитов через час после окончания введения. Стоит отметить, что отсутствует корреляция между снижением времени кровотечения, повышением количества тромбоцитов и улучшением гемостаза [22].

Криопреципитат содержит фактор VIII, фибриноген, фактор Виллебранда, фибронектин, фактор XIII. Благодаря тому что достаточно введения небольших объемов (30–50 мл/1 доза/10 кг), криопреципитат может быть полезен у пациентов с циррозом или острой печеночной недостаточностью.

Десмопрессин является аналогом антидиуретического гормона, повышает уровень фактора VIII и фактора Виллебранда, возможно, за счет стимуляции высвобождения их из эндотелия. Десмопрессин уменьшает время кровотечения, улучшает первичный гемостаз в дозе 0,3 мкг/кг у пациентов с печеночной недостаточностью. Однако рандомизированное исследование, в котором сравнивалась терапия кровотечения из ВРВ терлипрессином и комбинацией терлипрессина с десмопрессинном, не выявило различий между группами по частоте повторных кровотечений в первые 24 часа [19]. В еще одном рандомизированном исследовании введение десмопрессина не снижало кровопотери при резекции печени, несмотря на повышение уровня фактора VIII и фактора Виллебранда [48].

Рутинное введение антитромбина III не рекомендуется.

Рекомбинантный активированный фактор VII (rFVIIa) первоначально был разработан для лечения пациентов с ингибиторной формой гемофилии A и B. Однократное введение rFVIIa у пациентов с циррозом дозозависимо корректирует удлиненное ПВ. Рандомизированное исследование, в котором изучалось применение rFVIIa у 71 пациента при лапароскопической биопсии печени, не выявило различий с контрольной группой по времени кровотечения [31]. При острой печеночной недостаточности rFVIIa может быть предпочтителен для нормализации протромбинового времени с целью создания условий для постановки датчика внутричерепного давления. В рандомизированном исследовании у пациентов с кровотечением из ВРВ введение rFVIIa приводило к незначительному снижению частоты повторных кровотечений, но не было различий с контрольной группой по потребности в трансфузии [6]. В другом исследовании 10 пациентам с

кровотечением из ВРВ вводили rFVIIa для достижения гемостаза, но у 6 развилось раннее повторное кровотечение, и все они умерли, что подтверждает кратковременность действия препарата [14]. Учитывая возможность развития тромбозов и запуска ДВС-синдрома, безопасность применения rFVIIa у пациентов с циррозом необходимо изучить в больших рандомизированных исследованиях.

## Трансплантация печени

Ортотопическая трансплантация печени (ОТП) – единственный метод лечения конечной стадии заболеваний печени. Улучшения в анестезиологическом обеспечении, хирургической технике и консервации органа позволили в последние годы значительно снизить потребность в трансфузии [27]. Тем не менее объем кровопотери сильно варьирует, и в большинстве исследований коррелирует с высокой летальностью, плохой функцией трансплантата и риском инфекционных осложнений [36]. В настоящее время в некоторых случаях удается провести операцию без переливания эритроцитарной массы.

Ни предоперационные коагуляционные тесты, ни маркеры фибринолиза во время операции не позволяют предположить интраоперационную кровопотерю [42], объем которой зависит от развитости коллатерального кровообращения вследствие портальной гипертензии и предшествующих операций на органах брюшной полости.

Нарушения в системе гемостаза во время трансплантации печени зависят от хирургических этапов операции (преагепатический период, агепатический период, постреперфузионный период) и послеоперационного периода.

### *Преагепатический период*

Первый этап операции характеризуется большой травматичностью из-за рассечения спаек и пересечения множества коллатеральных сосудов. Как правило, наблюдаются умеренные нарушения коагуляции и умеренная кровопотеря, которая коррелирует со сложностью гепатэктомии и степенью выраженности гипокоагуляции до операции. Этиология заболевания печени влияет на кровопотерю и, соответственно, на потребность в трансфузии. При гепатоцеллюлярной карциноме, холестатических поражениях печени (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз) наблюдается склонность к гиперкоагуляции, определяемая по тромбоэластограмме, и менее выражена фибринолитическая активность, поэтому антифибринолитические препараты не назначаются. При трансплантации у детей по поводу билиарной атрезии нарушения коагуляции не столь значительны, как при циррозе другой этиологии.

### *Агепатический период*

В этот период кровопотеря минимальна, так как основные сосуды пережаты, но вследствие изменений в гемостазе кровотечения иногда развиваются. Наличие гиперфибринолиза в этот период операции доказано большим количеством исследований. Происходит увеличение концентрации тканевого активатора плазминогена, который не элиминируется печенью, выключенной из кровотока. Доказательством активного фибринолитического процесса служат одновременное снижение  $\alpha_2$ -антиплазмина и плазминогена и увеличение продуктов деградации фибрина и фибриногена. В исследованиях, оценивавших изменение концентрации факторов свертывания после применения рекомбинантного активированного фактора VII при трансплантации печени, отмечалось резкое возрастание продукции тромбина, укорочение протромбинового и частичного тромбопластинового времени, но активность фибринолиза не изменялась [34].

### *Реперфузия и постреперфузионный период*

Реперфузия – ключевой момент операции, ведущий к значительным нарушениям свертывания. Спустя минуты после реперфузии может развиваться неконтролируемое диффузное кровотечение.

Гиперфибринолиз является самым важным и значительным фактором, обуславливающим объем кровопотери во время трансплантации. Активность фибринолиза снижается в течение 60 минут после реперфузии, и остается повышенной при плохой функции трансплантата.

Секвестрация тромбоцитов в трансплантате также способствует кровоточивости. В экспериментах показано, что разница между содержанием тромбоцитов в артериальной и венозной крови новой печени может достигать 55%. Более того, в этом периоде ухудшается агрегация тромбоцитов [25]. Симптомы ДВС-синдрома после реперфузии свидетельствуют о плохом качестве трансплантированного органа.

После реперфузии в 25–95% случаев отмечается выброс в кровоток гепарина или гепариноподобных веществ [35]. Введение протамина сульфата (50 мг) позволяет нейтрализовать гепарин. В одном из исследований наличие гепариноподобных субстанций было подтверждено тромбоэластографией с использованием фермента гепариназы I. Повышение потребности в трансфузии эритроцитарной массы коррелировало с наличием гепарина в крови. Следует отметить, что гепариноподобные эффекты на тромбоэластограмме обнаруживаются до реперфузии даже у пациентов, не получавших гепарин.

Антифибринолитическая терапия используется во время трансплантации для сокращения кровопотери и времени операции. К препаратам, подавляющим фибринолиз и используемым во время трансплантации, относятся апротинин, ипсилон аминокaproновая кислота и транексамовая кислота. Апротинин

является ингибитором сериновых протеаз. Он также обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием [41]. Апротинин должен использоваться только по строгим показаниям из-за риска развития анафилактических реакций, почечной дисфункции и инсульта. Мультицентровое исследование, проведенное на 4357 пациентах, подвергавшихся кардиохирургическим вмешательствам, выявило более высокую частоту развития инсульта при применении апротинина по сравнению с другими антифибринолитическими препаратами [32]. Ипсилон аминокaproновая кислота взаимодействует с плазминогеном, который связался с фибриногеном, тем самым препятствуя превращению плазминогена в плазмин. Только в одном проспективном рандомизированном исследовании показано, что аминокaproновая кислота подавляет фибринолиз, снижает потребность в трансфузии эритроцитарной массы и не вызывает тромботических осложнений. Стоит отметить, что снижение потребности в трансфузии по сравнению с контрольной группой было незначительным [28]. Подобно аминокaproновой кислоте, транексамовая кислота также подавляет фибринолиз, но она в 6–10 раз мощнее первой. В дозе 2 мг/кг/час транексамовая кислота уменьшает активность фибринолиза и кровопотерю [13].

Интраоперационный мониторинг коагуляции во время трансплантации печени является общепринятой практикой. Использование тромбоэластографии позволяет быстро оценить состояние коагуляции в целом. На основании данных тромбоэластографии возможна целенаправленная терапия компонентами крови и фармакологическими средствами [39]. Недавно тромбоэластографию стали применять для послеоперационного мониторинга коагуляции у живых доноров после резекции части печени для выполнения родственной трансплантации. У этих пациентов выраженность гиперкоагуляции коррелирует с риском развития тромботических осложнений в послеоперационном периоде [11].

#### **Послеоперационный период**

К концу вторых-третьих суток после операции при адекватной функции трансплантата показатели гемостаза нормализуются. Тромбоцитопения часто сохраняется в раннем послеоперационном периоде, в основном вследствие активации и потребления тромбоцитов после реперфузии трансплантата, и по мере восстановления функции печени уменьшается. При нормальной синтетической функции печени уровень тромбопоэтина в крови значительно повышается в первый день, что ведет к увеличению числа тромбоцитов с 5-х суток. Нормализация количества тромбоцитов отмечается после 14-х суток. Наблюдаемая у некоторых пациентов стойкая тромбоцитопения связана с сохраняющейся спленомегалией.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Заболевания печени приводят к сложным комплексным нарушениям в системе гемостаза, при этом сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами со сниженным резервом, и этот баланс легко нарушается в ту либо другую сторону, поэтому у пациентов с тяжелыми поражениями печени могут развиваться не только кровотечения, но и тромбозы. Так, во время операции у пациентов с циррозом зачастую наблюдается повышенная кровоточивость, а кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода является основной причиной смерти. С другой стороны, все больше накапливается данных, что в основе прогрессирования заболевания лежит тромбоз воротной вены [47]. Предварительные результаты исследования по изучению прогрессирования фиброза после трансплантации печени по поводу гепатита С (WACT-F trial) показали, что назначение варфарина позволяет значительно замедлить этот процесс в трансплантате [8]. В последнее время наблюдается повышенный интерес со стороны исследователей к эндотелию и изучению его роли в локальной регуляции гемостаза.

Таким образом, в настоящий момент остается много вопросов без ответа, и еще рано говорить о том, что мы имеем полное представление о нарушениях гемостаза при заболеваниях печени.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Agarwal S., Joyner K.A.Jr., Swaim M.W. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 3218–3224.
2. Albornoz L. et al. Von Willebrand factor could be an index of endothelial dysfunction in patients with cirrhosis: relationship to degree of liver failure and nitric oxide levels // *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 451–455.
3. Ben-Ari Z., Osman E., Hutton R.A., Burroughs A.K. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 2977–2982.
4. Bhattacharyya M. et al. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India // *Am. J. Clin. Pathol.* 2004. Vol. 121. P. 844–847.
5. Bismuth H. et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience // *Ann. Surg.* 1995. Vol. 222. P. 109–119.
6. Bosch J. et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial // *Gastroenterology.* 2004. Vol. 127. P. 1123–1130.
7. Burroughs A.K. et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 37. P. 463–470.



8. *Burroughs A.K. et al.* Anticoagulation after liver transplantation: a retrospective audit and case-control study // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009. Vol. 8 (20). P. 615–618.
9. *Carmassi F., Morale M., De Negri F., Carrai M.* Modulation of hemostatic balance with antithrombin III replacement therapy in a case of liver cirrhosis associated with recurrent venous thrombosis // *J. Mol. Med.* 1995. Vol. 73. P. 89–93.
10. *Carr J.M.* Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis // *Hepatology*. 1989. Vol. 10. P. 103–110.
11. *Cerutti E. et al.* Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation // *Liver. Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 289–294.
12. *Clavien P.A. et al.* Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation // *Ann. Surg.* 1994. Vol. 220. P. 109–120.
13. *Dalmau A. et al.* The prophylactic use of tranexamic acid and aprotinin in orthotopic liver transplantation: a comparative study // *Liver. Transpl.* 2004. Vol. 10. P. 279–284.
14. *Ejlersen E. et al.* Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 36. P. 1081–1085.
15. *Escolar G. et al.* Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation // *Haematologica*. 1999. Vol. 84. P. 614–619.
16. *Espiritu J.D.* Pulmonary embolism in a patient with coagulopathy from end-stage liver disease // *Chest*. 2000. Vol. 117. P. 924–925.
17. *Everson G.T.* A hepatologist's perspective on the management of coagulation disorders before liver transplantation // *Liver. Transpl. Surg.* 1997. Vol. 3. P. 646–652.
18. *Ewe K.* Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation // *Dig. Dis. Sci.* 1981. Vol. 26. P. 388–393.
19. *Franchis R. et al.* Randomized controlled trial of desmopressin plus terlipressin vs. terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: a multicenter, double-blind study. *New Italian Endoscopic Club // Hepatology*. 1993. Vol. 18. P. 1102–1107.
20. *Francis J.L., Armstrong D.J.* Fibrinogen-bound sialic acid levels in the dysfibrinogenemia of liver disease // *Haemostasis*. 1982. Vol. 11. P. 215–222.
21. *Garrison R.N., Cryer H.M., Howard D.A., Polk H.C.Jr.* Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis // *Ann. Surg.* 1984. Vol. 199. P. 648–655.
22. *Grant A., Neuberger J.* Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice // *British Society of Gastroenterology. Gut*. 1999. Vol. 45 Suppl. 4. P. IV1–IV11.
23. *Hersch S.L., Kunelis T., Francis R.B.Jr.* The pathogenesis of accelerated fibrinolysis in liver cirrhosis: a critical role for tissue plasminogen activator inhibitor // *Blood*. 1987. Vol. 69. P. 1315–1319.
24. *Hou M.C. et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial // *Hepatology*. 2004. Vol. 39. P. 746–753.
25. *Hutchison D.E. et al.* Platelet changes following clinical and experimental hepatic homotransplantation // *Arch. Surg.* 1968. Vol. 97. P. 27–33.
26. *Kamath P.S. et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease // *Hepatology*. 2001. Vol. 33. P. 464–470.
27. *Kang Y.G. et al.* Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation // *Anesth. Analg.* 1985. Vol. 64. P. 888–896.
28. *Kang Y.G. et al.* Epsilon-aminocaproic acid for treatment of fibrinolysis during liver transplantation // *Anesthesiology*. 1987. Vol. 66. P. 766–773.
29. *Kerr R. et al.* Effects of acute liver injury on blood coagulation // *J. Thromb Haemost.* 2003. Vol. 1. P. 754–759.
30. *Kerr R.* New insights into haemostasis in liver failure // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. 2003. Vol. 14. (Suppl 1). P. S43–S45.
31. *Jeffers L. et al.* Safety and efficacy of recombinant factor VIIa in patients with liver disease undergoing laparoscopic liver biopsy // *Gastroenterology*. 2002. Vol. 123. P. 118–126.
32. *Mangano D.T., Tudor I.C., Dietzel C.* The risk associated with aprotinin in cardiac surgery // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 353–365.
33. *Mannucci P.M., Vigano S.* Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation // *Lancet*. 1982. Vol. 2. P. 463–467.
34. *Meijer K. et al.* Recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation: influence on parameters of coagulation and fibrinolysis // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003. Vol. 14. P. 169–174.
35. *Moriau M., Kestens P.J., Masure R.* Heparin and antifibrinolytic agents during experimental hepatectomy and liver transplantation // *Pathol Eur.* 1969. Vol. 4. P. 172–182.
36. *Palomo Sanchez J.C. et al.* Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation // *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45. P. 1026–1033.
37. *Perkins L., Jeffries M., Patel T.* Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 2. P. 1123–1128.
38. *Pernambuco J.R. et al.* Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure // *Hepatology*. 1993. Vol. 18. P. 1350–1356.
39. *Salooja N., Perry D.J.* Thrombelastography // *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2001. Vol. 12. P. 327–337.
40. *Senzolo M. et al.* New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 (48). P. 7725–7736.
41. *Shore-Lesserson L.* Point-of-care coagulation monitoring for cardiovascular patients: past and present // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2002. Vol. 16. P. 99–106.
42. *Steib A. et al.* Intraoperative blood losses and transfusion requirements during adult liver transplantation remain difficult to predict // *Can J. Anaesth.* 2001. Vol. 48. P. 1075–1079.

43. *Thalheimer U. et al.* Endogenous heparinoids in acute variceal bleeding // *Gut*. 2005. Vol. 54. P. 310–311.
44. *Tripodi A. et al.* Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests // *Hepatology*. 2005. Vol. 41. P. 553–558.
45. *Violi F. et al.* Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. CALC Group // *Hepatology*. 1995. Vol. 22. P. 96–100.
46. *Violi F. et al.* Association between high values of D-dimer and tissue-plasminogen activator activity and first gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients // CALC Group. *Thromb. Haemost.* 1996. Vol. 76. P. 177–183.
47. *Wanless I.R. et al.* Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension // *Hepatology*. 1995. Vol. 21. P. 1238–1247.
48. *Wong A.Y. et al.* Desmopressin does not decrease blood loss and transfusion requirements in patients undergoing hepatectomy // *Can J. Anaesth.* 2003. Vol. 50. P. 14–20.