

Заболевания печени и гемостаз (обзор)**Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз**В. И. Решетняк¹, И. В. Маев¹, Т. М. Решетняк², С. В. Журавель³, В. М. Писарев⁴¹ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1² НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой,

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

³ НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ,

Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

⁴ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Liver Diseases and the Hemostasis (Review)**Part 1. Non-Cholestatic Diseases of the Liver and Hemostasis**Vasiliy I. Reshetnyak¹, Igor V. Maev¹, Tatiana M. Reshetnyak²,
Sergei V. Zhuravel³, Vladimir M. Pisarev⁴¹ A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia, 20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia² V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,

34A Kashirskoye highway, Moscow 115522, Russia

³ N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russia

⁴ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Build. 2, 107031 Moscow, Russia

При заболеваниях печени, особенно в терминальной стадии печеночной недостаточности, развиваются разнообразные гемостатические дефекты, которые затрагивают практически все звенья свертывающей системы крови. Это приводит к тому, что пациенты с заболеваниями печени имеют узкую полосу поддержания гемостатического баланса.

Тяжесть нарушений гемостаза зависит от нозологической формы и степени повреждения печени. В зависимости от дисбаланса системы гемостаза, особенностей клинико-лабораторных данных, пациентов с заболеваниями печени условно можно разделить на три группы: 1. Нехолестатические повреждения печени; 2. Холестатические повреждения печени и 3. Повреждения печени сосудистого генеза.

В первой части обзора обсуждаются вопросы изменения в системе гемостаза у пациентов с нехолестатическими заболеваниями печени, которые как правило, сопровождаются гипokoагуляцией.

Ключевые слова: система гемостаза; свертывающая система крови; нехолестатические заболевания печени

In liver diseases, most commonly in the terminal stage of liver failure, a variety of hemostatic defects affecting almost all parts of the blood coagulation system are developing. This leads to diminishing the capabilities of patients with liver diseases to correctly maintain the hemostatic balance.

The severity of hemostatic disorders depends on the nosological form and degree of a liver damage. Depending on the imbalance of the hemostasis system and accumulated clinical/laboratory data, patients with liver diseases can be subdivided into three groups as exhibiting: 1. non-cholestatic liver damage; 2. cholestatic liver damage and 3. liver damage of vascular origin.

The first part of the review discusses multiple alterations in the hemostasis system in patients with non-cholestatic liver diseases, which are commonly accompanied by hypocoagulation.

Keywords: hemostatic system; coagulation system; noncholestatic liver diseases

DOI:10.15360/1813-9779-2019-5-74-87

Адресс для корреспонденции:Василий Иванович Решетняк
E-mail: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru**Correspondence to:**Vasiliy I. Reshetnyak
E-mail: vasiliy.reshetnyak@yandex.ru

Введение

Изменения в системе гемостаза пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени зачастую представляют значительный риск развития как кровотечения, так и тромбоза в процессе развития и прогрессирования заболевания [1–5]. Замечено, что у пациентов с нехолестатическими заболеваниями печени в процессе развития заболевания появляется склонность к кровотечению [3, 4], в то время, как при холестатических заболеваниях печени в процессе прогрессирования болезни отмечается склонность к развитию тромбозов [5–7]. Причины столь существенных различий до настоящего времени не известны, как и механизмы, приводящие к развитию тромбоза или кровотечения при хронических диффузных заболеваниях печени. В двух частях обзора анализируются собственные и литературные данные по этому вопросу.

Печень и свертывающая система крови.

Гемостаз (от греческого *αιμόστασις*: *αἷμα* — blood, кровь + *στάσις* — stasis, halting, остановка) определяется как остановка кровотечения, предполагающая быстрое взаимодействие ряда тесно связанных и регламентированных между собой процессов [8]. Печень является одним из центральных органов в гомеостазе свертывающей системы крови. Печень синтезирует большинство белков плазмы, участвующих в гемостазе, включая про- и антикоагулянтные факторы, про- и антифибринолитические факторы, тромбопоэтин [8–10]. Исключение составляют факторы III, IV и VIII [8]. Основным местом синтеза белков свертывающей системы крови является шероховатый эндоплазматический ретикулум гепатоцитов. Синтез протромбина и факторов VII, IX и X зависит от наличия витамина K, жирорастворимого витамина, вырабатываемого преимущественно кишечной микробиотой. Содержание витамина K сопряжено с всасыванием жиров в кишечнике [9].

При нормальном кровотоке компоненты крови беспрепятственно проходят через любой участок сосудистого русла системы кровообращения. Все кровеносные сосуды выстланы одним слоем эндотелиальных клеток, которые находятся в постоянном контакте с компонентами крови, протекающей через просвет сосуда [11]. При интактном кровотоке эндотелиальные клетки постоянно секретируют ингибиторы свертывания и фибринолиза; ингибиторы для предотвращения активации тромбоцитов; активаторы, препятствующие запуску первичного и вторичного гемостаза; и обеспечивают тем самым атромбогенность поверхности сосудов [8, 11]. Напротив, субэндотелиальный слой сосудистой стенки является высоко тромбоген-

Introduction

Alterations of the hemostasis system of patients with chronic diffuse liver diseases commonly represent a significant risk of both bleeding and thrombosis during the development and progression of the disease [1–5]. It has been observed that patients with non-cholestatic liver diseases possess a tendency to bleeding during the development of the disease [3, 4], whereas the patients with cholestatic liver diseases exhibit a trend to developing thrombosis when the diseases progresses [5–7]. The reasons for these significant differences are still unknown, as well as the mechanisms that lead to the development of thrombosis or bleeding in chronic diffuse liver diseases. The two parts of the review represent the analysis of available data on these issues.

Liver and the blood coagulation system. Hemostasis (from the Greek *αιμόστασις*: *αἷμα* — blood, *στάσις* — stasis, halting) is defined as the arrest of bleeding and requires the rapid interaction of a number of closely regulated processes [8]. The liver is a central organ in the homeostasis of the hemostatic system. The liver synthesizes the majority of plasma proteins involved in hemostasis including pro- and anticoagulant factors, pro- and antifibrinolytic factors, and thrombopoietin [8–10]. The exception constitutes factors III, IV and VIII [8]. The rough endoplasmic reticulum of hepatocytes is the main site of synthesis of proteins related to the coagulation system. The synthesis of prothrombin and factors VII, IX and X depends on the presence of vitamin K, a fat-soluble vitamin produced by intestinal microbiota. The content of vitamin K is associated with the absorption of fats in the intestine [9].

Under normal circumstances blood components pass unhindered through the circulatory system. All blood vessels have a single layer of endothelial cells (ECs) that are in constant contact with blood flowing through the vessel lumen [11]. In the intact circulation ECs constitutively secrete platelet inhibitors, coagulation inhibitors and fibrinolysis activators preventing the initiation of primary and secondary Hemostasis and also to provide a non-thrombogenic vascular surface [8, 11]. In contrast, the subendothelial layer is highly thrombogenic and contains collagen, von Willebrand factor (VWF) and other proteins such as laminin, thrombospondin and vitronectin that are involved in platelet adhesion [12,13]. When the vascular endothelial layer is interrupted, VWF is released, collagen is exposed and tissue factor (TF) is expressed on the surface of endothelial cells [12].

Platelets play a pivotal role in primary Hemostasis and alongside the vessel wall and adhesive proteins, lead to the formation of an initial «platelet plug» [8]. At the site of vessel injury, platelets recognize disruption of endothelial cells lining the blood

ным и содержит коллаген, фактор Виллебранда (VWF) и другие белки, такие как ламинин, тромбоспондин и витронектин, которые участвуют в адгезии тромбоцитов [12, 13]. Когда сосудистый эндотелиальный слой повреждается, то высвобождается VWF, тканевой фактор (TF) экспрессируется на поверхность эндотелиальных клеток, коллаген становится доступным для компонентов крови [12].

При нарушении целостности сосуда тромбоциты играют ключевую роль в первичном гемостазе, и наряду с сосудистым эндотелием и адгезивными белками приводят к образованию первичной «тромбоцитарной пробки» [8]. В месте повреждения сосудов тромбоциты распознают дезинтеграцию эндотелиоцитов, выстилающих кровеносные сосуды и обнаженный под ними фиброзный матрикс. Происходит активация тромбоцитов, их адгезия и агрегация на поверхности поврежденного эндотелия с формированием ядра тромба [14–16]. Кроме того, активированные тромбоциты экспрессируют фосфолипиды таким образом, что они способствуют процессу коагуляции с образованием тромбина и фибрина [8].

Гемостаз существенно зависит от фосфолипидов клеточных мембран, взаимодействующих с факторами свертывания крови [17–19]. Важная функция фосфолипидов в свертывании крови стала известной после того, как было показано, что смесь фосфолипидов может имитировать профиль поверхности тромбоцитов при активации свертывания крови *in vitro* [20–22]. Инициация свертывания крови требует высокоспецифичных взаимодействий между факторами свертывания и компонентами клеточной мембраны [22–27]. Было показано, что у каждого фактора свертывания крови в структуре имеется участок, содержащий γ -карбоксиглутаминовую кислоту — *gamma-carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain*, взаимодействующий со специфическими липидами клеточной мембраны, инициируя химические процессы, отвечающие за свертывание крови [23, 26]. К этим специфическим липидам относятся молекулы фосфатидилсерина (PS) клеточной мембраны [17–19].

Тканевой фактор, фактор Va и фактор VIIIa имеют центры связывания с фосфолипидами мембран для образования соответствующих ферментных комплексов: TF/VIIa, VIIIa/IXa и Va/Xa [28]. При связывании с белками-активаторами в результате конформационных изменений активность этих ферментов повышается [28]. Взаимодействия ферментных комплексов с клеточными мембранами происходят под действием катионов Ca^{2+} .

Ферментные мембранные комплексы прокоагулянтного пути образуются только при

vessels and the exposed underlying fibrous matrix. They subsequently form a core of thrombi through a process of adhesion, activation, secretion of the contents of intracellular storage organelles, and aggregation [14–16]. In addition, activated platelets express phospholipids, which promote localized coagulation and generation of thrombin and fibrin [8].

Hemostasis significantly depends on the cell membrane phospholipids interacting with blood clotting factors [17–19]. Studies have demonstrated that a mixture of phospholipids can mimic the profile of platelets and endothelial cell surfaces in experimental conditions, so that hemostasis can be activated *in vitro* [20–22]. Initiation of clotting requires highly specific interactions of domains of coagulation factors with the cell membrane components [22–27]. Each blood coagulation factor possesses a *gamma-carboxyglutamic acid-rich (GLA) domain* that interacts with specific lipids in the cell membrane to initiate the biochemical cascade of blood clotting [23, 26]. These specific lipids include the phosphatidylserine (PS) molecules of the cellular membrane [17–19].

Tissue factor, factor Va and factor VIIIa have binding centers for membrane phospholipids and the enzymes TF/VIIa, VIIIa/IXa, and Va/Xa, respectively [28]. Upon binding to the activator proteins, conformational changes are induced to increase the activity of the enzymes [28]. The interactions of enzyme complexes with cell membranes occur under the action of Ca^{2+} cations.

Enzyme membrane complexes of the procoagulant pathway are preferentially formed in the presence of both tissue factor and negatively-charged phospholipids on the outer surface of the cell membrane. Specifically, the transverse asymmetry of cell membranes is determined by the predominance of neutral phospholipids (phosphatidylcholine and sphingomyelin) within the outer layer and by negatively-charged phospholipids (phosphatidylcholine and sphingomyelin) in the internal layer [17–19]. A special enzyme system facilitates the transmembrane transfer and mediates the distribution of phospholipids in the cell membranes, with the outer surface of the plasma cell membranes being uncharged, usually.

Negatively-charged phospholipids, PS and phosphatidylethanolamine (PE) provide the majority of procoagulant activity [19]. The GLA domain interacts with PS as a part of the cell membrane [23, 27]. The weak binding of PS to the clotting factor becomes much stronger in the presence of another phospholipid — PE. Both phospholipids, PS and PE, are localized to the inner petal of the cytoplasmic membrane's lipid bilayer, at high concentrations in the resting cell [17–19]. This location prevents contact with the clotting factors; however, when the cell membrane becomes damaged, PS and PE interact with coagulation factors, initiating

наличии тканевого фактора и отрицательно заряженных фосфолипидов на внешней поверхности плазматической мембраны клеток. Поперечная асимметрия плазматических мембран, в частности, определяется преобладанием в наружном слое нейтральных фосфолипидов (фосфатидилхолина и сфингомиелина), а во внутреннем — отрицательно заряженных (фосфатидилэтаноламина и фосфатидилсерина) [17–19]. Специальная ферментная система обеспечивает трансмембранный перенос и опосредует распределение фосфолипидов в клеточных мембранах, при котором в норме внешняя поверхность плазматических мембран клеток не заряжена.

Наибольшей коагуляционной активностью обладают отрицательно заряженные фосфолипиды: фосфатидилсерин, фосфатидилэтаноламин (PE) [19]. GLA-домен взаимодействует с PS, входящим в состав мембраны клетки [23, 27]. Само по себе непрочное связывание фосфатидилсерина с фактором свертывания становится гораздо более прочным в присутствии другого фосфолипида — PE. Оба фосфолипида — PS и PE в больших концентрациях присутствуют на внутреннем лепестке цитоплазматической мембраны покоящейся клетки [17–19]. И это затрудняет их контакт с факторами свертывания. При повреждении клеточной мембраны PS и PE взаимодействуют с факторами свертываемости, инициируя процесс коагуляции. Предположительно при активации тромбоцитов и эндотелиоцитов происходит перемещение PS и PE с внутреннего на внешний лепесток его цитоплазматической мембраны и происходит экспонирование отрицательно заряженных фосфолипидов наружу.

Гемостатическая система находится в тонком равновесии между протромботическими и антитромботическими процессами, направленными на предотвращение чрезмерной кровопотери из поврежденных сосудов и предотвращения спонтанного тромбоза [29]. Нарушение целостности сосудистого эндотелия запускает взаимодействие физиологических процессов, к которым относятся образование первичной «тромбоцитарной пробки» (первичный гемостаз), активация коагуляции с образованием фибриновой сетки (вторичный гемостаз), фибринолиз и восстановление целостности сосудистой стенки [8, 11, 30].

Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. Прогрессирующие заболевания печени ассоциируются со снижением в плазме крови уровня многих, хотя и не всех (например, фактора VIII), факторов коагуляции [31, 32]. Терминальные стадии заболеваний печени рассматриваются как прототип приобретенного нарушения в системе гемостаза, сопровож-

the coagulation process. Presumably, movement of PS and PE from the inner to the outer leaflet of the membrane occurs upon the activation of platelets and endotheliocytes, so that negatively-charged PS and PE become exposed to the outside surface of the cells.

The hemostatic system is in a delicate balance between prothrombotic and antithrombotic processes, aiming to prevent excessive blood loss from injured vessels and to prevent spontaneous thrombosis [29]. Disruption of the vascular endothelium triggers this interplay of physiological processes, which include (a) formation of an initial platelet plug (primary Hemostasis), (b) activation of coagulation to form a fibrin mesh (secondary Hemostasis), (c) fibrinolysis and (d) vessel repair [8, 11, 30].

Hemostatic disorders in liver diseases. Advanced liver diseases are associated with reduced plasma levels of most, though not all (e.g. factor VIII), coagulation factors [31, 32]. Advanced liver diseases are considered as a prototype of an acquired bleeding disorder, and especially gastrointestinal bleeding events contribute significantly to the mortality of patients with liver cirrhosis. Yet, there is increasing evidence that a decrease of natural anticoagulants such as antithrombin or protein C in parallel to coagulation factors may result in a rebalanced coagulation system in liver cirrhosis patients, and even an increased risk of thromboembolic events has been reported in patients with advanced liver diseases [7, 33, 34].

Damage to the liver, which led to the state when liver transplant became required, can include various etiology forms of liver diseases. Based on the severity of the condition and features of the patient's clinical and laboratory data, liver damage can, conditionally, be divided into three groups. For the first, the damage predominantly involves the hepatocytes, such as liver cirrhosis of various etiologies and fulminant toxic liver damage, among others; this is noncholestatic liver damage. For the second, the disease shows the endothelial cells of the intrahepatic bile ducts being primarily damaged, with hepatocyte damage being secondary (i.e. PBC or PSC); this is cholestatic liver damage. For the third, the damage to the liver is due to either thrombosis of hepatic artery, portal vein or hepatic veins (i. e. APS with BCS); this is liver damage of vascular genesis. Damage to the liver in the latter case is not the cause, rather it is the consequence of alterations of hemostasis (thrombosis). The terminal stage of these diseases leads to the need for liver transplantation.

Manifestations of the terminal stage of a hepatic failure are very diverse. They include significant changes in central and peripheral hemodynamics, disorders of external respiration and disruption of gas exchange, development of renal insufficiency, altered water and electrolyte balance,

дающегося кровотечениями. В частности, желудочно-кишечные кровотечения приводят к увеличению показателя смертности пациентов с циррозом печени. Тем не менее, все больше данных свидетельствует о том, что снижение естественных антикоагулянтов, таких как антитромбин или протеин С, с одновременным уменьшением факторов коагуляции может привести к относительной сбалансированности свертывающей системы крови у пациентов с циррозом печени [7, 33, 34].

Терминальные стадии повреждения печени, которые приводят к необходимости ее трансплантации, включают в себя различные нозологические формы, которые, исходя из тяжести состояния и особенностей клинико-лабораторных данных, условно можно разделить на три группы:

1. Заболевания печени, при которых преимущественно страдают гепатоциты (циррозы печени вирусной и алкогольной этиологии, токсические повреждения печени с фульминантной формой течения) — нехолестатические повреждения печени;

2. Заболевания печени, при которых, в первую очередь, повреждаются клетки внутрипеченочных желчных протоков, а повреждение гепатоцитов вторично (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит) — холестатические повреждения печени;

3. Повреждения печени, которые развиваются вследствие нарушения проходимости (тромбоза) сосудов печени: печеночной артерии, портальной и печеночных вен (антифосфолипидный синдром с синдромом Бадда-Киари) — повреждения печени сосудистого генеза. Повреждение печени в этом случае является не причиной, а следствием нарушенного гемостаза (тромбозов).

Терминальная стадия этих заболеваний приводит к необходимости трансплантации печени.

Проявления терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности весьма разнообразны и включают в себя: выраженные изменения центральной и периферической гемодинамики; расстройства внешнего дыхания и нарушения газообмена; развитие почечной недостаточности; нарушения водно-электролитного баланса; развитие печеночной (порто-системной) энцефалопатии; нарушения со стороны крови и системы гемостаза. Нарушения метаболической функции гепатоцитов при печеночно-клеточной недостаточности приводят к развитию сложных изменений в системе свертывания крови.

Так как механизмы развития печеночно-клеточной недостаточности в трех выше указанных группах различны, то и проявления

development of hepatic (portosystemic) encephalopathy, and disturbances of blood parameters and hemostasis. Disorders of the metabolic function of hepatocytes in hepatic failure lead to the development of complex changes in the blood coagulation system.

Since the mechanisms underlying the development of hepatic failure in all three of the groups mentioned above are different, the manifestations of disorders in the hemostatic system show distinctive profiles for each group. As a rule, in the course of the development of the disease a balance between the coagulation and anti-coagulation systems remains, but at a reduced extent [6, 35]. In the terminal stage of hepatic failure, the balance is easily destabilized, which can lead to both bleeding and thrombosis [29].

Table presents changes in the blood coagulation system that promotes bleeding or thrombosis associated with liver damage in various etiologies of liver diseases. When the terminal stage of hepatic failure is developing, liver transplantation becomes the only option for treatment and to restore the hemostatic system, even in the presence of genetic defects involving the blood clotting system.

Hemostatic changes in liver diseases are manifested by:

- thrombocytopenia and functional platelet defects [36, 37];
- low content of coagulation proteins and coagulation inhibitors [10, 32, 38, 39];
- low level of fibrinolytic proteins [10, 40]
- high content of von Willebrand factor, factor VIII, tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) [10, 35].

One of the formidable signs of terminal-stage hepatic failure is portal hypertension, which leads to formation of varices of the esophagus and stomach [41]. The most common complication of portal hypertension is bleeding from varices. As such, bleeding is not a consequence of a disorder in the hemostatic system.

Orthotopic liver transplantation is the only cure for a wide range of end-stage liver diseases, such as liver cirrhosis of viral etiology, liver cirrhosis of alcoholic etiology, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, fulminant liver failure, malignant liver tumors, Badd-Chiari syndrome and a number of diseases manifested by metabolic disorders of the liver [42–49].

Based on altered functions of the blood coagulation system, patients with liver damage that need transplantation can be conditionally divided into two groups: those and those.

- Patients with a tendency to bleed.
- Patients who are prone to thrombosis.

The overall profile of clinical and laboratory manifestations of hemostatic system disorders, showing patterns of manifestations and degrees of severity,

Изменения в системе гемостаза при заболеваниях печени, способствующие развитию кровотечений или тромбозов [29].**Changes in the system of hemostasis in liver diseases that promote the development of bleeding or thrombosis [29].**

| Изменения, способствующие развитию кровотечения | Изменения, способствующие развитию тромбозов |
|---|---|
| 1. Тромбоцитопения | 1. Повышенный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда |
| 2. Нарушение функции тромбоцитов и взаимодействия тромбоцит-сосудистая стенка | 2. Низкий уровень протеина С, протеина S, антитромбина III, α 2-макроглобулина |
| 3. Повышение ингибирования тромбоцитов оксидом азота (NO) и простаглицлином | 3. Сниженный уровень плазминогена |
| 4. Низкий уровень факторов свертывания крови (II, V, VII, IX, X, XI) | 4. Повышенный уровень кофактора II гепарина |
| 5. Качественные и количественные аномальности фибриногена | 5. Антифосфолипидные антитела |
| 6. Низкий уровень α 2-антиплазмина, ингибитора тромбин-индуцируемого фибринолиза | |

| Changes that contribute to the development of bleeding | Changes that promote thrombosis |
|--|---|
| 1. Thrombocytopenia | 1. Elevated levels of factor VIII and von Willebrand factor |
| 2. Impaired platelet function and platelet-vessel wall interaction | 2. Low level of protein C, protein S, antithrombin III and α 2-macroglobulin |
| 3. Enhanced platelet inhibition by nitric oxide (NO) and prostacyclin III, α 2-antiplasmin | 3. Decreased levels of plasminogen |
| 4. Decreased level of coagulation factors II, V, VII, IX, X and XI | 4. Heparin cofactor II elevated |
| 5. Quantitative and qualitative abnormalities of fibrinogen | 5. Antiphospholipid antibodies |
| 6. Low level of α 2-antiplasmin, the thrombin-inducibile fibrinolysis inhibitor, histidine-rich-glycoprotein levels of tPA, with small increase of PAI-1 levels | |

нарушений в системе гемостаза имеют свои особенности для каждой группы. В процессе развития заболевания, как правило, сохраняется равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами, но со сниженным балансом [6, 35]. В терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности, баланс легко нарушается в ту, либо другую сторону, что может приводить как к кровотечениям, так и к развитию тромбозов [29].

В таблице представлены изменения в свертывающей системе крови, способствующие развитию кровотечений или тромбозов, связанных с повреждениями печени при различных нозологических формах заболеваний печени. При развитии терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности, трансплантация печени является единственным методом лечения, который приводит к восстановлению системы гемостаза, в том числе при наличии генетических дефектов свертывания.

Гемостатические изменения при заболеваниях печени проявляются:

- Тромбоцитопенией и функциональными дефектами тромбоцитов [36, 37];
- Низким содержанием коагуляционных белков и ингибиторов свертывания [10, 32, 38, 39];
- Низким уровнем фибринолитических белков [10, 40];
- Высоким содержанием фактора фон Виллебранда (VWF), фактора VIII, ТАП, ингибитора активации плазминогена-1 [10, 35].

are due to the etiology form of the liver disease and the operation stage of the liver transplantation.

In the first part of the review, the alterations of the hemostatic system in non-cholestatic liver diseases will be presented.

Non-cholestatic liver damage and hemostasis. In patients with liver cirrhosis of viral, alcoholic or toxic etiology, the compounding effects of the viruses, the alcohol toxicity and other toxic substances induce the death of hepatocytes [50–52]. Immune cytolysis of hepatocytes in viral chronic liver diseases is due to immune responses to viral antigens and development of autoantibodies to liver autoantigens. In the terminal stage of the disease, this leads to the appearance of multiple defects in the hemostatic system, resulting ultimately in hypocoagulation [7, 53, 54]. The latter is due to:

- decreased protein-synthetic function of hepatocytes, leading to a decrease in the level of coagulation factors;
- formation of abnormal inferior proteins of the coagulation system, some of which have anti-coagulant activity;
- increased fibrinolytic activity;
- decreased synthesis of normal inhibitors of fibrinolysis;
- decreased excretion of fibrinolysis activators; and
- impaired absorption of vitamin K.

In parallel to the progression of liver diseases, procoagulation and anticoagulation elements synthesized by the liver become reduced. In contrast,

Одним из грозных признаков терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности является портальная гипертензия, приводящая к варикозному расширению вен пищевода и желудка [41]. Наиболее распространенным осложнением портальной гипертензии является кровотечение из варикозно расширенных вен. Кровотечение не является следствием нарушения в системе гемостаза.

Ортопическая трансплантация печени является единственным эффективным способом лечения в терминальной стадии заболеваний печени, таких как: цирроз печени вирусной и алкогольной этиологии, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, фульминантная печеночная недостаточность, злокачественные опухоли печени, синдром Бадд–Киари и ряд заболеваний, проявляющихся метаболическими нарушениями на уровне печени [42–49].

Исходя из нарушений функции свертывающей системы крови, пациентов с повреждением печени, нуждающихся в ее трансплантации, условно можно разделить на две группы:

- Пациенты, имеющие склонность к кровотечениям.
- Пациенты, имеющие склонность к тромбозам.

Совокупность клинико-лабораторных проявлений нарушения системы гемостаза, особенности проявлений и их степень выраженности обусловлены нозологической формой заболевания.

В первой части обзора рассмотрим нарушения в системе гемостаза при нехолестатических заболеваниях печени.

Нехолестатические повреждения печени и гемостаз. При циррозах печени вирусной, алкогольной и токсической этиологии происходит повреждение и гибель гепатоцитов либо за счет размножения вирусов, либо за счет токсического воздействия алкоголя и других гепатотоксичных веществ [50–52]. Иммуноцитолитический гепатит при хронических заболеваниях печени вирусной этиологии связан как с наличием в них вирусных антигенов, так и с воздействием печеночных аутоантигенов и аутоантител. В терминальной стадии заболевания это приводит к тому, что появляются множественные дефекты в системе гемостаза, конечным результатом развития которых является гипокоагуляция [7, 53, 54]. Последняя обусловлена:

- снижением белково-синтетической функции гепатоцитов, что приводит к снижению уровня факторов свертывания;
- образованием аномальных неполноценных белков свертывающей системы, часть

fibrinolysis activity becomes enhanced, which is expected to lead to an imbalance between blood clotting and anticlotting factors [7, 53].

Alterations of protein synthesis in patients with noncholestatic liver cirrhosis lead to an inadequate synthesis of fibrinogen and factors II, V, VII, IX, X, XI and XII. Deficiency of vitamin-K-dependent coagulation factors (factors II, VII, IX and X) occur commonly as a result of reduced synthesis. Usually insufficiency of all four of these factors simultaneously develops. However, the most common deficiency is factor VII deficiency since it has the shortest half-life (3–5 hours) compared to other factors [7].

Mild and moderate thrombocytopenia (platelet count $50\text{--}150 \times 10^9/l$) occurs in both chronic and acute liver failure [7]. Low platelet levels are mainly associated with clinical manifestations of portal hypertension, including ascites and splenomegaly, as well as with a reduced liver thrombopoietin synthesis. Isolated reduction of platelet count to $50\text{--}70$ thousand/ mm^3 is usually well tolerated by patients and does not lead to hemorrhagic manifestations in the absence of concomitant qualitative pathology of platelets [7]. In patients with cirrhosis of the liver, the main cause of thrombocytopenia is increased sequestration of platelets in the spleen. In patients with hepatitis C or under treatment with antiviral or anticancer drugs, the decrease in platelet levels is facilitated by an increased rate of platelet consumption and suppression of platelet generation in the bone marrow. The number of platelets due to their consumption during the disease is one of the most demonstrative parameters, which reflects not only the cellular link of hemostasis, but also actively participates in all its phases [55].

Due to splenomegaly and diminished production of thrombopoietin and hematopoietic growth factor in the liver, thrombocytopenia begins to develop in patients with hepatic insufficiency [7, 56, 57]. In patients with alcoholic cirrhosis thrombocytopenia develops due to direct toxic effects of ethanol on megakaryocytopoiesis, as well as because of a deficiency of folic acid and vitamin B12 [7]. Another mechanism of reduced numbers of platelets in liver pathology is the development of autoimmune processes. Antiplatelet antibodies are also frequently found in the plasma of these patients [58].

Along with these changes, a decrease in the number and functional activity of platelets leads to alterations in primary hemostasis. The aggregation capacity of platelets decreases, caused by impaired signal transduction mechanisms [59]. Thrombocytopenia grows along with the disease progression and development of splenomegaly. By itself, thrombocytopenia does not increase the risk of bleeding, including bleeding from varices; rather, it correlates with the amount of blood loss during surgery [60].

которых обладает антикоагулянтной активностью;

- повышением фибринолитической активности;
- уменьшением синтеза нормальных ингибиторов фибринолиза;
- уменьшением выведения активаторов фибринолиза;
- нарушением всасывания витамина К.

Параллельно с прогрессирующим заболеванием печени, происходит снижение синтеза про- и антикоагулянтных соединений, а также возрастание фибринолитической активности. Все это приводит к дисбалансу между свертывающими и антисвертывающими факторами системы гемостаза [7, 53].

Нарушение белково-синтетической функции при циррозах печени нехолестатической природы приводит к недостаточному синтезу фибриногена и факторов II, V, VII, IX, X, XI и XII. Часто встречается дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания (факторов II, VII, IX и X) в результате уменьшения их синтеза. Обычно одновременно развивается недостаточность всех четырех этих факторов, однако наиболее часто выявляется дефицит фактора VII, так как он имеет наименьший период полужизни (3–5 часов) по сравнению с другими факторами [7].

Легкая и умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов $50\text{--}150 \times 10^9/\text{л}$) может встречаться как при хронической, так и острой печеночной недостаточности [7]. Низкое содержание тромбоцитов, как правило, связано с клинической манифестацией портальной гипертензии, включая асцит и спленомегалию, а также со снижением синтеза тромбопоэтина печенью. Изолированное снижение численности тромбоцитов до $50\text{--}70$ тыс./мм³ обычно хорошо переносится пациентами и не приводит к геморрагическим проявлениям при условии отсутствия сопутствующей качественной патологии тромбоцитов [7]. У пациентов с циррозом печени основной причиной тромбоцитопении является повышение секвестрации кровяных пластинок в селезенке. Снижению содержания тромбоцитов способствует фактор потребления тромбоцитов и подавление их синтеза в костном мозге при гепатите С, использовании некоторых противовирусных или противораковых препаратов. Снижение числа тромбоцитов демонстративно отражает их активное участие во всех фазах гемостаза в ходе развития патологии [55].

Спленомегалия и снижение синтеза тромбопоэтина, гематопоэтического фактора роста в печени, вносит свой вклад в развитие тромбоцитопении у пациентов с печеночной недостаточностью [7, 56, 57]. У больных с алкогольным циррозом тромбоцитопения развивается вслед-

In liver cirrhosis of noncholestatic nature, disorders in the fibrinolysis system are common. The plasma concentrations of plasminogen, $\alpha 2$ -antiplasmin, factor XIII and the thrombin-inducible fibrinolysis inhibitor also become decreased. The level of tPA becomes increased in liver diseases due to a decrease in its clearance, whereas the level of PAI-1 stays nearly normal or rises only slightly above the normal range. Thus, PAI-1 concentration is not a sufficient feature for neutralization of tPA, which leads to increased fibrinolysis [61]. It is assumed that in increased fibrinolysis, the abnormal fibrinogen, which binds to the platelet membrane, disrupts platelets reactivity. In patients with liver diseases, dysfibrinogenemia (characterized by reduced amount of sialic acid in fibrinogen) occurs and contributes to the development of bleeding [62].

Plasma concentrations of factors VIII and von Willebrand are not decreased in noncholestatic liver diseases, and may even be increased [63]. An increased plasma concentration of factor VIII and von Willebrand factor in concert with reduced levels of ADAMTS-13, the von Willebrand factor-cleaving protease, may compensate the thrombocytopenia [64–66].

Hyperfibrinolysis in liver pathology is not accompanied by bleeding syndrome. However, during surgical interventions, patients with liver disease may develop increased bleeding in surgeon manipulation areas of the body, especially in liver transplantation [10, 35]. Premature lysis of fibrin clot may cause delayed bleeding in the early post-operative period. All this ensures the requirement for the perioperative hemostatic monitoring of the blood coagulation system in patients with noncholestatic liver diseases undergoing surgery [67].

Platelet dysfunction, as a manifestation of hematological disturbances, is a common phenomenon in patients with chronic viral liver damage [55, 68]. Liver cirrhosis of viral etiology is the main form of liver disease, which in the terminal stage requires orthotopic liver transplantation (OLT). Operations in this group of patients are most difficult in technical terms, due to severe portal hypertension and blood coagulation disorders. Reportedly, 30–60% of OLT operations are performed in patients with viral liver cirrhosis [67, 68], and these patients exhibit improved long-term prognosis following the transplant.

Prevention of recurrence of the viral hepatitis posttransplantation remains an important clinical focus [69]. Prophylaxis of viral hepatitis B has proven highly effective [70–72], and drugs with greater efficacy for treatment of viral hepatitis C were developed and successfully is used [73–76]. Recurrence of viral hepatitis in the transplanted patient can cause severe liver dysfunction, leading to abnormalities in the hemostatic system and other complications, up to the need for retransplantation [69].

ствие прямого токсического воздействия этанола на мегакариоцитопоэз, а также дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂ [7]. Еще одним механизмом уменьшения количества тромбоцитов при патологии печени служит развитие аутоиммунных процессов. Нередко выявляются антитромбоцитарные антитела [58].

Наряду со снижением количества, происходит нарушение функциональной активности тромбоцитов, что ведет к нарушению первичного гемостаза. Снижается агрегационная способность тромбоцитов, что обусловлено нарушением механизмов трансдукции сигнала [59]. Тромбоцитопения нарастает параллельно с прогрессированием заболевания и развитием спленомегалии. Сама по себе тромбоцитопения не повышает риск развития кровотечения, в том числе и из варикозно расширенных вен, но коррелирует с объемом кровопотери во время операции [60].

При циррозах печени нехолестатической природы отмечены нарушения в системе фибринолиза. Снижена концентрация в плазме пламиногена, α₂-антиплазмина, фактора XIII и ингибитора тромбин-индуцируемого фибринолиза. Содержание тканевого активатора пламиногена (ТАП) повышено при заболеваниях печени вследствие уменьшения его клиренса, в то время как содержание ингибитора активации пламиногена 1 (ИАП-1) нормальное или слегка выше нормы. Таким образом, концентрации ИАП-1 недостаточно для нейтрализации ТАП, что ведет к повышению фибринолиза [61]. Предполагают, что при повышенном фибринолизе аномальный фибриноген, который связывается с мембраной тромбоцитов, нарушает их реактивность. При патологии печени возникает дисфибриногенемия (пониженное содержание сиаловой кислоты в фибриногене), что также способствует развитию кровотечения [62].

Плазменная концентрация факторов VIII и фон Виллебранда не снижается при нехолестатических заболеваниях печени, а может быть даже повышена [63]. Увеличение концентрации в плазме фактора VIII и фактора Виллебранда, а также снижение содержания ADAMTS-13 может компенсировать тромбоцитопению [64–66].

Гиперфибринолиз при патологии печени не сопровождается синдромом кровоточивости. Однако при хирургических вмешательствах у таких пациентов может развиваться повышенная кровоточивость в местах непосредственных манипуляций хирурга, особенно при проведении трансплантации печени [10, 35]. Преждевременный лизис фибринового сгустка может быть причиной отсроченных кровотечений в раннем послеоперационном

Liver cirrhosis of alcoholic etiology is usually not isolated, and is commonly associated with damage to the lungs, heart and brain. In this regard, it is necessary to carefully select candidates for OLT. For these cases, the mental and social status of the candidate recipient must be assessed, especially in terms of the risk of resumption of alcohol abuse after surgery and noncompliance with medical recommendations [77]. Fortunately, the reported long-term results of the operation are quite satisfactory [43, 49, 78].

In acute liver failure, concentrations of factors with a short half-life (factors V and VII, followed by factors II and X) are reduced first [63, 79]. With fulminant hepatic insufficiency, platelet aggregation often increases; this is due to an increase in the level of von Willebrand factor, synthesized by the endotheliocytes, and a reduced concentration of its inactivator, the metalloproteinase ADAMTS13 that is synthesized in the liver [64, 80].

The level of factor VIII, like that of von Willebrand factor, is usually elevated in fulminant hepatic failure. At the same time, a high level of cytokines leads to an increase in the level of tissue factor and in the activation of factors II, V, VII and X, and to a decrease in the concentration of the latter. The resulting thrombin is rapidly inactivated by antithrombin III, which prevents the activation and consumption of factors VIII, XI and IX, so that their plasma concentrations remain unchanged [63].

In acute liver failure, a high level of PAI-1 has been found, and the balance shifts toward hypofibrinolysis [81]. In fulminant hepatic insufficiency, the level of factor V along with other indicators can be used to determine indications for liver transplantation [82].

The progression of fulminant hepatic failure can quickly lead to development of severe encephalopathy (up to coma) and uncontrolled coagulopathy. In such cases, OLT should be performed as soon as possible, before the onset of irreversible changes in the central nervous system. The possibility of monitoring and correcting disorders of the hemostatic system should also be considered. An extension of the waiting time for the liver donor might result from the intensive use of cell-free detoxification systems, including the molecular adsorbents recirculation system or fractionated plasma separation and absorption (known as Prometheus) [83].

Conclusion

T. Lisman et al. expressed the concept of compensatory balance of hemostasis system in liver lesions of different etiologies [84]. Despite the frequently detected changes of liver function by routine coagulation tests in patients with hepatic cell insufficiency, there is a compensated balance

периоде. Все это требует периоперационного гемостазиологического мониторинга свертывающей системы крови у пациентов с нехолеstaticкими заболеваниями печени, подвергающихся оперативному вмешательству [67].

Тромбоцитарные дисфункции, как проявление гематологических манифестаций, являются частым феноменом у пациентов с хроническими вирусными повреждениями печени [55, 68]. Цирроз печени вирусной этиологии является основной нозологической формой заболеваний печени, который в терминальной стадии требует ОТП. Операции в этой группе пациентов наиболее сложны в техническом отношении вследствие выраженной портальной гипертензии и нарушений свертывания крови. Несмотря на это, 30–60% операций ОТП проводится пациентам с циррозом печени вирусной этиологии [67, 68], и они имеют хороший отдаленный прогноз. Важной клинической проблемой остается профилактика рецидива вирусного гепатита [69]. Профилактика вирусного гепатита В высоко эффективна [70–72]. В настоящее время разработаны и эффективно применяются препараты для лечения вирусного гепатита С [73–76]. Рецидив вирусного гепатита в трансплантате может вызвать тяжелую дисфункцию, приводящую к нарушениям в системе гемостаза и другим осложнениям, вплоть до необходимости выполнения ретрансплантации [69].

Цирроз печени алкогольной этиологии обычно не бывает изолированным, а сочетается с повреждением легких, сердца, головного мозга. В связи с этим необходимо осуществлять тщательный отбор кандидатов на ОТП. Необходимо проводить оценку психического и социального статуса реципиента, особенно с точки зрения риска возобновления злоупотребления алкоголем после операции и невыполнения медицинских рекомендаций [77]. Непосредственные отдаленные результаты операции оказываются вполне удовлетворительными [43, 49, 78].

При острой печеночной недостаточности в первую очередь снижается концентрация факторов с малым периодом полураспада (факторов V и VII, а затем факторов II и X) [63, 79]. При фульминантной печеночной недостаточности часто повышается агрегация тромбоцитов. Это обусловлено повышением концентрации фактора фон Виллебранда, синтезируемого эндотелием, и сниженным содержанием его инактиватора — металлопротеиназы ADAMTS-13, синтезируемой в печени [64, 80]. Содержание фактора VIII, как и фон Виллебранда, при фульминантной печеночной недостаточности обычно повышено. При этом высокое содержание цитокинов ведет к росту

in the hemostasis system. Skewing the imbalance toward the hypocoagulation may occur under certain clinical circumstances, especially in the later stages of hepatic failure [85]. In non-cholestatic liver damage, decompensation of the non-balanced hemostasis system may result in bleeding.

The possibility of decompensation of hemostatic balance with reduced reserve and its consequences should be considered when preparing patients for a surgery. Before surgery, no absence of damage to the vascular wall contributes to compensation of the non-balanced blood coagulation system. Alterations of the integrity of the vascular wall during surgery can quickly disrupt the fragile compensated balance of the hemostasis system. Therefore, at various stages of surgery, it is necessary to carefully consider the hemostasis system disorders of the patient [9].

содержания 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 [63].

При острой печеночной недостаточности отмечается высокое содержание ИАП-1, и баланс смещается в сторону гипофибринолиза [81]. При фульминантной печеночной недостаточности содержание фактора V, наряду с другими показателями, может служить для определения показаний к трансплантации печени [82]. Прогрессирование фульминантной печеночно-клеточной недостаточности может быстро приводить к развитию выраженной энцефалопатии (вплоть до комы) и неконтролируемой коагулопатии. В таких случаях ОТП должна быть выполнена в кратчайшие сроки, до наступления необратимых изменений ЦНС и утраты возможности контроля и коррекции нарушений системы гемостаза. Продлить сроки ожидания донорской печени может применение экстракорпоральных методов детоксикации — альбуминового диализа, включая систему MARS (molecular adsorbents recirculation system) или Prometheus (fractionated plasma separation and absorption) [83].

Заключение

Lisman T. et al. высказали концепцию о компенсаторной сбалансированности системы гемостаза при повреждениях печени различной этиологии [84]. Несмотря на часто выявляемые изменения в рутинных коагуляционных тестах у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью имеет место компенсированный баланс в системе гемостаза. Дисбаланс

в сторону гипокоагуляции может возникнуть при определенных клинических обстоятельствах, особенно на более поздних стадиях печеночно-клеточной недостаточности [85]. При нехолестатических повреждениях печени декомпенсация баланса системы гемостаза может приводить к развитию кровотечений.

Возможность развития декомпенсации баланса гемостаза со сниженным резервом и его последствий необходимо учитывать при подготовке пациентов к хирургическим вме-

шательствам. До операции отсутствуют повреждения сосудистой стенки, что способствует компенсации баланса в свертывающей системе крови. Нарушения целостности сосудистой стенки во время оперативного вмешательства может быстро нарушить хрупкий компенсированный баланс системы гемостаза. Поэтому на различных этапах хирургического вмешательства необходимо учитывать все имеющиеся у пациента нарушения в системе гемостаза [9].

Литература

1. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 2015; 60 (8): 40–44
2. Tischendorf M., Miesbach W., Chattah U., Chattah Z., Maier S., Welsch C., Zeuzem S., Lange C.M. Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155337. DOI: 10.1371/journal.pone.0155337. PMID: 27171213
3. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J. Hepatol*. 2017 Dec; 67 (6): 1332–1333. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.001. PMID: 29156209.
4. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2017; 37 (1): 28–32. DOI: 10.1055/s-0036-1597770. PMID: 28201846
5. Flores B., Trivedi H.D., Robson S.C., Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci*. 2017; 3 (3). DOI: 10.15761/JTS.1000182. PMID: 30221012
6. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушение гемостаза при заболеваниях печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 2 (12): 82–91
7. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика. *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии*. 2014; 1: 162–174
8. Sira J., Eyre L. Physiology of Hemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17 (2): 79–82
9. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Писарев В.М., Клычичикова Е.В., Сюткин В.Е., Решетняк Т.М. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 58–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
10. Lisman T., Porte R.J. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1 (2): 150–161. DOI: 10.1002/rth2.12028. PMID: 30046685
11. Batty P., Smith J.G. Hemostasis. *Surgery*. 2010; 28: 530–535. DOI: 10.1016/j.mpsur.2010.08.008
12. Щекотов А.П. Маркеры поражения эндотелия и агрегации тромбоцитов при хронических гепатитах и циррозе печени. *Клиницист*. 2012; 1: 31–35.
13. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J. Anaesth*. 2014; 58: 515e23
14. Демина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 1: 54–60.
15. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 1 (11): 85–91
16. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб; Изд-во СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова; 2000.
17. Gao C., Xie R., Yu C., Ma R., Dong W., Meng H., Zhang Y., Si Y., Zhang Z., Novakovic V., Zhang Y., Kou J., Bi Y., Li B., Xie R., Gilbert G.E., Zhou J., Shi J. Thrombotic Role of Blood and Endothelial Cells in Uremia through Phosphatidylserine Exposure and Microparticle Release. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0142835. DOI: 10.1371/journal.pone.0142835. PMID: 26580207
18. He Z., Zhang Y., Cao M., Ma R., Meng H., Yao Z., Zhao L., Liu Y., Wu X., Deng R., Dong Z., Bi Y., Kou J., Novakovic V., Shi J., Hao L. Increased phosphatidylserine-exposing microparticles and their originating cells are associated with the coagulation process in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31 (5): 747–759. DOI: 10.1093/ndt/gfv403. PMID: 26673909
19. Zhao L., Wu X., Si Y., Yao Z., Dong Z., Novakovic V.A., Guo L., Tong D., Chen H., Bi Y., Kou J., Shi H., Tian Y., Hu S., Zhou J., Shi J. Increased blood cell phosphatidylserine exposure and circulating microparticles contribute to procoagulant activity after carotid artery stenting. *J Neurosurg*. 2017; 127 (5): 1041–1054. DOI: 10.3171/2016.8.JNS16996. PMID: 28009236
20. Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H. The local phospholipid environment modulates the activation of blood clotting. *J. Biol.*

References

1. Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. Up-to-date ideas about hemostasis system in chronic liver diseases (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 60 (8): 40–44 [In Russ.]
2. Tischendorf M., Miesbach W., Chattah U., Chattah Z., Maier S., Welsch C., Zeuzem S., Lange C.M. Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155337. DOI: 10.1371/journal.pone.0155337. PMID: 27171213
3. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J. Hepatol*. 2017 Dec; 67 (6): 1332–1333. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.001. PMID: 29156209.
4. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis*. 2017; 37 (1): 28–32. DOI: 10.1055/s-0036-1597770. PMID: 28201846
5. Flores B., Trivedi H.D., Robson S.C., Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl Sci*. 2017; 3 (3). DOI: 10.15761/JTS.1000182. PMID: 30221012
6. Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Prognostic meaning of indicators of hemostasis at liver diseases. *Vestnik transplantologii i iskustvennykh organov*. 2010; 2 (12): 82–91 [In Russ.]
7. Morozov Yu.A., Mednikov R.V., Charnaya M.A. Violations of the hemostatic system in liver pathology and their diagnosis. *Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii*. 2014; 1: 162–174 [In Russ.]
8. Sira J., Eyre L. Physiology of Hemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17 (2): 79–82
9. Reshetnyak V.I., Zhuravel S.V., Kuznetsova N.K., Pisarev V.M., Klychnikova E.V., Syutkin V.E., Reshetnyak T.M. The System of Blood Coagulation in Normal and in Liver Transplantation (Review). *Obschaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (5): 58–84. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
10. Lisman T., Porte R.J. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017; 1 (2): 150–161. DOI: 10.1002/rth2.12028. PMID: 30046685
11. Batty P., Smith J.G. Hemostasis. *Surgery*. 2010; 28: 530–535. DOI: 10.1016/j.mpsur.2010.08.008
12. Schekotov A.P. Markers of endothelium damage and platelet aggregation in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Klinizist*. 2012; 1: 31–35 [In Russ.]
13. Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J. Anaesth*. 2014; 58: 515e23
14. Demina I.A., Kumskova M.A., Pantelev M.A. Trombocitopatias. *Rossiiskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii*. 2015; 1: 54–60 [In Russ.]
15. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Assessment of platelet aggregation in clinical practice. *Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 1 (11): 85–91. [In Russ.]
16. Shitikova A.S. Platelet hemostasis. SPb; Ed. SPb GMU im. akad. I. P. Pavlova; 2000 [In Russ.]
17. Gao C., Xie R., Yu C., Ma R., Dong W., Meng H., Zhang Y., Si Y., Zhang Z., Novakovic V., Zhang Y., Kou J., Bi Y., Li B., Xie R., Gilbert G.E., Zhou J., Shi J. Thrombotic Role of Blood and Endothelial Cells in Uremia through Phosphatidylserine Exposure and Microparticle Release. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0142835. DOI: 10.1371/journal.pone.0142835. PMID: 26580207
18. He Z., Zhang Y., Cao M., Ma R., Meng H., Yao Z., Zhao L., Liu Y., Wu X., Deng R., Dong Z., Bi Y., Kou J., Novakovic V., Shi J., Hao L. Increased phosphatidylserine-exposing microparticles and their originating cells are associated with the coagulation process in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2016; 31 (5): 747–759. DOI: 10.1093/ndt/gfv403. PMID: 26673909
19. Zhao L., Wu X., Si Y., Yao Z., Dong Z., Novakovic V.A., Guo L., Tong D., Chen H., Bi Y., Kou J., Shi H., Tian Y., Hu S., Zhou J., Shi J. Increased blood cell phosphatidylserine exposure and circulating microparticles contribute to procoagulant activity after carotid artery stenting. *J Neurosurg*. 2017; 127 (5): 1041–1054. DOI: 10.3171/2016.8.JNS16996. PMID: 28009236
20. Shaw A.W., Pureza V.S., Sligar S.G., Morrissey J.H. The local phospholipid environment modulates the activation of blood clotting. *J. Biol.*

- Chem.* 2007; 282: 6556–6563. DOI: 10.1074/jbc.M607973200. PMID: 17200119
21. *Morrissey J.H., Pureza V., Davis-Harrison R.L., Sligar S.G., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E.* Blood clotting reactions on nanoscale phospholipid bilayers. *Thromb Res* 2008; 122 Suppl 1: S23–S26. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70014-8. PMID: 18691494]
 22. *Smith S.A., Morrissey J.H.* Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 388–394. DOI: 10.1097/MOH.000000000000069. PMID: 25010799]
 23. *Tavoosi N., Davis-Harrison R.L., Pogorelov T.V., Ohkubo Y.Z., Arcario M.J., Clay M.C., Rienstra C.M., Tajkhorshid E., Morrissey J.H.* Molecular determinants of phospholipid synergy in blood clotting. *J Biol Chem* 2011; 286: 23247–23253. DOI: 10.1074/jbc.M111.251769. PMID: 21561861
 24. *Boettcher J.M., Davis-Harrison R.L., Clay M.C., Nieuwkoop A.J., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E., Morrissey J.H., Rienstra C.M.* Atomic view of calcium-induced clustering of phosphatidylserine in mixed lipid bilayers. *Biochemistry* 2011; 50: 2264–2273. DOI: 10.1021/bi1013694. PMID: 21294564
 25. *Morrissey J.H., Tajkhorshid E., Sligar S.G., Rienstra C.M.* Tissue factor/factor VIIa complex: role of the membrane surface. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl 2: S8–S10. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.019. PMID: 22417943
 26. *Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H.* Factor VII and protein C are phosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry* 2013; 52: 5545–5552. DOI: 10.1021/bi4006368. PMID: 23879866
 27. *Muller M.P., Wang Y., Morrissey J.H., Tajkhorshid E.* Lipid specificity of the membrane binding domain of coagulation factor X. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15: 2005–2016. DOI: 10.1111/jth.13788. PMID: 28782177
 28. *Ke K., Yuan J., Morrissey J.H.* Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One* 2014; 9: e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675. PMID: 24516673
 29. *Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K.* New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7725–7736. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7725. PMID: 17203512
 30. *Воробьев П.А.* Диагностика и лечение патологии гемостаза. М.; Ньюдиамед; 2011.
 31. *Tripodi A., Mannucci P.M.* The coagulopathy of chronic liver disease. *N. Engl J Med.* 2011; 365 (2): 147–156. DOI: 10.1056/NEJMra1011170. PMID: 21751907
 32. *Tischendorf M., Miesbach W., Chattah U., Chattah Z., Maier S., Welsch C., Zeuzem S., Lange C.M.* Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155337. DOI: 10.1371/journal.pone.0155337. PMID: 27171213
 33. *Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., Аleshina Н.И.* Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. *Инфекционные болезни.* 2015; 3 (13): 37–45
 34. *Tripodi A., Primignani M., Lemma L., Chantarangkul V., Mannucci P.M.* Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J. Hepatol* 2013; 59: 265–270. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036. PMID: 23583273
 35. *Lisman T., Bernal W.* Management of Hemostatic Disorders in Patients With Advanced Liver Disease Admitted to an Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev.* 2017 Oct; 31 (4): 245–251. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.06.002. PMID: 28734547
 36. *Witters P., Freson K., Verslype C., Peerlinck K., Hoylaerts M., Nevens F., Van Geet C., Cassiman D.* Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (11): 1017–1029. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x. PMID: 18331464
 37. *Afdhal N., McHutchison J., Brown R., Jacobson I., Manns M., Poordad F., Weksler B., Esteban R.* Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008; 48 (6): 1000–1007. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009. PMID: 18433919
 38. *Cheong J.Y.* Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis. *Korean J Gastroenterol.* 2017; 70 (5): 218–222. DOI: 10.4166/kjg.2017.70.5.218. PMID: 29161790
 39. *Leonardi F., Maria N., Villa E.* Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23 (1): 13–21. DOI: 10.3350/cmh.2016.0110. PMID: 28288507
 40. *Leebeek FW., Rijken D.C.* The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (5): 474–480. DOI: 10.1055/s-0035-1550437. PMID: 26049070
 41. *Moan A.S.* The evaluation of liver dysfunction: when to suspect portal hypertension. *JAAPA.* 2009; 22 (4): 38–42. PMID: 19452820, DOI: 10.1097/01720610-200904000-00010
 42. *Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Satybaldyeva M.A., Nasonov E.L., Reshetnyak V.I.* Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol* 2015; 7: 2229–2236. DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2229. PMID: 26380049
 43. *Stroh G., Rosell T., Dong F., Forster J.* Early liver transplantation for patients with acute alcoholic hepatitis: public views and the effects on organ donation. *Am J Transplant* 2015; 15: 1598–1604. DOI: 10.1111/ajt.13176. PMID: 25707427
 44. *Chem.* 2007; 282: 6556–6563. DOI: 10.1074/jbc.M607973200. PMID: 17200119
 45. *Morrissey J.H., Pureza V., Davis-Harrison R.L., Sligar S.G., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E.* Blood clotting reactions on nanoscale phospholipid bilayers. *Thromb Res* 2008; 122 Suppl 1: S23–S26. DOI: 10.1016/S0049-3848(08)70014-8. PMID: 18691494]
 46. *Smith S.A., Morrissey J.H.* Polyphosphate: a new player in the field of hemostasis. *Curr Opin Hematol* 2014; 21: 388–394. DOI: 10.1097/MOH.000000000000069. PMID: 25010799]
 47. *Tavoosi N., Davis-Harrison R.L., Pogorelov T.V., Ohkubo Y.Z., Arcario M.J., Clay M.C., Rienstra C.M., Tajkhorshid E., Morrissey J.H.* Molecular determinants of phospholipid synergy in blood clotting. *J Biol Chem* 2011; 286: 23247–23253. DOI: 10.1074/jbc.M111.251769. PMID: 21561861
 48. *Boettcher J.M., Davis-Harrison R.L., Clay M.C., Nieuwkoop A.J., Ohkubo Y.Z., Tajkhorshid E., Morrissey J.H., Rienstra C.M.* Atomic view of calcium-induced clustering of phosphatidylserine in mixed lipid bilayers. *Biochemistry* 2011; 50: 2264–2273. DOI: 10.1021/bi1013694. PMID: 21294564
 49. *Morrissey J.H., Tajkhorshid E., Sligar S.G., Rienstra C.M.* Tissue factor/factor VIIa complex: role of the membrane surface. *Thromb Res* 2012; 129 Suppl 2: S8–S10. DOI: 10.1016/j.thromres.2012.02.019. PMID: 22417943
 50. *Tavoosi N., Smith S.A., Davis-Harrison R.L., Morrissey J.H.* Factor VII and protein C are phosphatidic acid-binding proteins. *Biochemistry* 2013; 52: 5545–5552. DOI: 10.1021/bi4006368. PMID: 23879866
 51. *Muller M.P., Wang Y., Morrissey J.H., Tajkhorshid E.* Lipid specificity of the membrane binding domain of coagulation factor X. *J. Thromb. Haemost.* 2017; 15: 2005–2016. DOI: 10.1111/jth.13788. PMID: 28782177
 52. *Ke K., Yuan J., Morrissey J.H.* Tissue factor residues that putatively interact with membrane phospholipids. *PLoS One* 2014; 9: e88675. DOI: 10.1371/journal.pone.0088675. PMID: 24516673
 53. *Senzolo M., Burra P., Cholongitas E., Burroughs A.K.* New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7725–7736. DOI: 10.3748/wjg.v12.i48.7725. PMID: 17203512
 54. *Vorobjov P.A.* Diagnostics and treatment of violations of hemostasis. М.; Njudiamed; 2011 [In Russ.].
 55. *Tripodi A., Mannucci P.M.* The coagulopathy of chronic liver disease. *N. Engl J Med.* 2011; 365 (2): 147–156. DOI: 10.1056/NEJMra1011170. PMID: 21751907
 56. *Tischendorf M., Miesbach W., Chattah U., Chattah Z., Maier S., Welsch C., Zeuzem S., Lange C.M.* Differential Kinetics of Coagulation Factors and Natural Anticoagulants in Patients with Liver Cirrhosis: Potential Clinical Implications. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155337. DOI: 10.1371/journal.pone.0155337. PMID: 27171213
 57. *Bilalova A.R., Makashova V.V., Astrina O. S., Aleshina N. I.* Features of hemostasis system in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Infecionnie bolezni.* 2015; 3 (13): 37–45 [In Russ.].
 58. *Tripodi A., Primignani M., Lemma L., Chantarangkul V., Mannucci P.M.* Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J. Hepatol* 2013; 59: 265–270. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036. PMID: 23583273
 59. *Lisman T., Bernal W.* Management of Hemostatic Disorders in Patients With Advanced Liver Disease Admitted to an Intensive Care Unit. *Transfus Med Rev.* 2017 Oct; 31 (4): 245–251. DOI: 10.1016/j.tmr.2017.06.002. PMID: 28734547
 60. *Witters P., Freson K., Verslype C., Peerlinck K., Hoylaerts M., Nevens F., Van Geet C., Cassiman D.* Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (11): 1017–1029. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x. PMID: 18331464
 61. *Afdhal N., McHutchison J., Brown R., Jacobson I., Manns M., Poordad F., Weksler B., Esteban R.* Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008; 48 (6): 1000–1007. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009. PMID: 18433919
 62. *Cheong J.Y.* Anticoagulation in Patients with Liver Cirrhosis. *Korean J Gastroenterol.* 2017; 70 (5): 218–222. DOI: 10.4166/kjg.2017.70.5.218. PMID: 29161790
 63. *Leonardi F., Maria N., Villa E.* Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol.* 2017; 23 (1): 13–21. DOI: 10.3350/cmh.2016.0110. PMID: 28288507
 64. *Leebeek FW., Rijken D.C.* The Fibrinolytic Status in Liver Diseases. *Semin Thromb Hemost.* 2015; 41 (5): 474–480. DOI: 10.1055/s-0035-1550437. PMID: 26049070
 65. *Moan A.S.* The evaluation of liver dysfunction: when to suspect portal hypertension. *JAAPA.* 2009; 22 (4): 38–42. PMID: 19452820, DOI: 10.1097/01720610-200904000-00010
 66. *Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Satybaldyeva M.A., Nasonov E.L., Reshetnyak V.I.* Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J Hepatol* 2015; 7: 2229–2236. DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2229. PMID: 26380049
 67. *Stroh G., Rosell T., Dong F., Forster J.* Early liver transplantation for patients with acute alcoholic hepatitis: public views and the effects on organ donation. *Am J Transplant* 2015; 15: 1598–1604. DOI: 10.1111/ajt.13176. PMID: 25707427

44. Zanetto A., Ferrarese A., Bortoluzzi I., Burra P., Russo F.P. New perspectives on treatment of hepatitis B before and after liver transplantation. *Ann Transplant* 2016; 21: 632–643. DOI: 10.12659/AOT.900216. PMID: 27739420
45. Khungar V., Goldberg D.S. Liver transplantation for cholestatic liver diseases in adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 191–203. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.011. PMID: 26593299
46. Ma K.W., Chok S., Chan C.K., Dai W.C., Sin S.L., Lau F.L., Chan S.C., Lo C.M. Liver transplantation: a life-saving procedure following amatoxin mushroom poisoning. *Hong Kong Med J* 2017; 23: 93–96. DOI: 10.12809/hkmj154616. PMID: 28184019
47. Gunsar F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Exp Clin Transplant* 2017; 15 Suppl 2: 59–64. DOI: 10.6002/ect.TOND16.L16. PMID: 28302001
48. Biolato M., Araneo C., Marrone G., Liguori A., Miele L., Ponziani F.R., Gasbarrini A., Grieco A. Liver transplantation for drug-induced acute liver failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21 1 Suppl: 37–45. PMID: 28379596
49. Marot A., Dubois M., Trépo E., Moreno C., Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0190823. DOI: 10.1371/journal.pone.0190823. PMID: 29324766
50. Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Прогностическое значение показателей гемостаза при заболеваниях печени. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; 3 (67): 462–464.
51. Гуляева И.Л., Пестреин Л.Д., Логунов А.В., Булатова И.А. Патология гемостаза и эндотелиальная дисфункция при гепатите В: современное состояние вопроса. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017; 4 (72): 14–19
52. Галева Н.В., Кравченко И.Е. Показатели гемостаза у больных хроническим гепатитом С. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2018; 23 (6): 279–285.
53. Chen J., Duan Z.P., Bai L., Zhao J., Ding M., Tong X.Y., Cong Y.L. Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases. [Article in Chinese] *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012; 20 (3): 206–210. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.03.014. PMID: 22475141
54. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Особенности гемостаза при нарушениях функции печени. *Гастроэнтерология (специальный выпуск)*. 2015; 2: 7–10.
55. Ягода А.В., Корой П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ). Ставрополь: СтГМА; 2008.
56. Pradella P., Bonetto S., Turchetto S., Uxa L., Comar C., Zorat F., De Angelis V., Pozzato G. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2011; 54 (5): 894–900. PMID: 21145808. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.018
57. Hayashi H., Beppu T., Shirabe K., Maehara Y., Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2595–2605. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595. PMID: 24627595
58. Aref S., Sleem T., El Menshawry N., Ebrahiem L., Abdella D., Fouda M., Samara N.A., Menessy A., Abdel-Ghaffar H., Bassam A., Abdel Wahaab M. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology* 2009; 14: 277–281. DOI: 10.1179/102453309X439818. PMID: 19843383
59. Escolar G., Cases A., Viñas M., Pino M., Calls J., Cirera I., Ordinas A. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999; 84: 614–619. PMID: 10406903
60. Clavien P.A., Camargo C.A.Jr, Croxford R., Langer B., Levy G.A., Greig P.D. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 109–120. DOI: 10.1097/0000658-199408000-00002. PMID: 8053733
61. 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; 69: 1315–1319. PMID: 2436684
62. Thakrar S.V., Mallett S.V. Thrombocytopenia in cirrhosis: Impact of fibrinogen on bleeding risk. *World J Hepatol* 2017; 9 (6): 318–325. DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.318. PMID: 28293381
63. Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 Suppl 1: S43–S45. DOI: 10.1097/00001721-200306001-00011. PMID: 14567536
64. Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., Janssen H.L., de Maat M.P., de Groot P.G., Leebeek F.W. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44: 53–61. DOI: 10.1002/hep.21231. PMID: 16799972
65. Feys H.B., Canciani M.T., Peyvandi F., Deckmyn H., Vanhoorelbeke K., Mannucci P.M. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2007; 138: 534–540. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06688.x. PMID: 17608762
66. Hoffman M. Coagulation in liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 447–454. DOI: 10.1055/s-0035-1550435. PMID: 26049068
67. Спиридонова Е.А., Шукин В.В., Жарков П.А., Атауллаханов Ф.И., Зейналов А.М., Баландина А.Н., Карелин А.Ф., Шимширт М.А., Zanetto A., Ferrarese A., Bortoluzzi I., Burra P., Russo F.P. New perspectives on treatment of hepatitis B before and after liver transplantation. *Ann Transplant* 2016; 21: 632–643. DOI: 10.12659/AOT.900216. PMID: 27739420
45. Khungar V., Goldberg D.S. Liver transplantation for cholestatic liver diseases in adults. *Clin Liver Dis* 2016; 20: 191–203. DOI: 10.1016/j.cld.2015.08.011. PMID: 26593299
46. Ma K.W., Chok S., Chan C.K., Dai W.C., Sin S.L., Lau F.L., Chan S.C., Lo C.M. Liver transplantation: a life-saving procedure following amatoxin mushroom poisoning. *Hong Kong Med J* 2017; 23: 93–96. DOI: 10.12809/hkmj154616. PMID: 28184019
47. Gunsar F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria. *Exp Clin Transplant* 2017; 15 Suppl 2: 59–64. DOI: 10.6002/ect.TOND16.L16. PMID: 28302001
48. Biolato M., Araneo C., Marrone G., Liguori A., Miele L., Ponziani F.R., Gasbarrini A., Grieco A. Liver transplantation for drug-induced acute liver failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21 1 Suppl: 37–45. PMID: 28379596
49. Marot A., Dubois M., Trépo E., Moreno C., Deltenre P. Liver transplantation for alcoholic hepatitis: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0190823. DOI: 10.1371/journal.pone.0190823. PMID: 29324766
50. Shklyayev A.E., Malahova I.G. Prognostic value of hemostasis indicators in liver diseases. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2016; 3 (67): 462–464 [In Russ.].
51. Gulyaeva I.L., Pestrenin L.D., Logunov A.V., Bulatova I.A. Haemostasis pathology and endothelial dysfunction in hepatitis B: current status of the issue. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2017; 4 (72): 14–19 [In Russ.].
52. Galeeva N.V., Kravchenko I.E. Indicators of hemostasis in patients with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2018; 23 (6): 279–285 [In Russ.].
53. Chen J., Duan Z.P., Bai L., Zhao J., Ding M., Tong X.Y., Cong Y.L. Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases. [Article in Chinese] *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012; 20 (3): 206–210. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2012.03.014. PMID: 22475141
54. Kurkina I.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Features of hemostasis in liver dysfunction. *Gastroenterologiya (special issue)*. 2015; 2: 7–10 [In Russ.].
55. Yagoda A.V., Koroj P.V. Liver pathology and platelet function (clinical and pathogenetic analysis). Stavropol: StGMA; 2008 [In Russ.].
56. Pradella P., Bonetto S., Turchetto S., Uxa L., Comar C., Zorat F., De Angelis V., Pozzato G. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *J. Hepatol.* 2011; 54 (5): 894–900. PMID: 21145808. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.018
57. Hayashi H., Beppu T., Shirabe K., Maehara Y., Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 2595–2605. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595. PMID: 24627595
58. Aref S., Sleem T., El Menshawry N., Ebrahiem L., Abdella D., Fouda M., Samara N.A., Menessy A., Abdel-Ghaffar H., Bassam A., Abdel Wahaab M. Antiplatelet antibodies contribute to thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C virus infection. *Hematology* 2009; 14: 277–281. DOI: 10.1179/102453309X439818. PMID: 19843383
59. Escolar G., Cases A., Viñas M., Pino M., Calls J., Cirera I., Ordinas A. Evaluation of acquired platelet dysfunctions in uremic and cirrhotic patients using the platelet function analyzer (PFA-100): influence of hematocrit elevation. *Haematologica* 1999; 84: 614–619. PMID: 10406903
60. Clavien P.A., Camargo C.A.Jr, Croxford R., Langer B., Levy G.A., Greig P.D. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation. *Ann Surg* 1994; 220: 109–120. DOI: 10.1097/0000658-199408000-00002. PMID: 8053733
61. 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; 69: 1315–1319. PMID: 2436684
62. Thakrar S.V., Mallett S.V. Thrombocytopenia in cirrhosis: Impact of fibrinogen on bleeding risk. *World J Hepatol* 2017; 9 (6): 318–325. DOI: 10.4254/wjh.v9.i6.318. PMID: 28293381
63. Kerr R. New insights into haemostasis in liver failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 Suppl 1: S43–S45. DOI: 10.1097/00001721-200306001-00011. PMID: 14567536
64. Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., Janssen H.L., de Maat M.P., de Groot P.G., Leebeek F.W. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44: 53–61. DOI: 10.1002/hep.21231. PMID: 16799972
65. Feys H.B., Canciani M.T., Peyvandi F., Deckmyn H., Vanhoorelbeke K., Mannucci P.M. ADAMTS13 activity to antigen ratio in physiological and pathological conditions associated with an increased risk of thrombosis. *Br J Haematol* 2007; 138: 534–540. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06688.x. PMID: 17608762
66. Hoffman M. Coagulation in liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 447–454. DOI: 10.1055/s-0035-1550435. PMID: 26049068
67. Spiridonova E. A., Shchukin V. V., Zharkov P. A., Ataullakhanov F. I., Zeynalov A. M., Balandina A. N., Karelin A. F., Shimshirt M. A.,

- Сманцер В.А., Селиванов В.В., Овсянников Ю.Г. Периоперационный гемостазиологический мониторинг: цель и лабораторное сопровождение. *Вестник интенсивной терапии*. 2016; 1: 37–46
68. Koroy P.V. The role of platelet activation in the pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2006; (3): 16–19 [In Russ.]
69. Crivellin C., De Martin E., Germani G., Gambato M., Senzolo M., Russo EP, Vitale A., Zanus G., Cillo U., Burra P. Risk factors in liver retransplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2011; 43 (4): 1110–1113. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.141. PMID: 21620065
70. Yang A., Guo Z., Ren Q., Wu L., Ma Y., Hu A., Wang D., Ye H., Zhu X., Ju W., He X. Active immunization in patients transplanted for hepatitis B virus related liver diseases: a prospective study. *PLoS One* 2017; 12: e0188190. DOI: 10.1371/journal.pone.0188190. PMID: 29145470
71. Bielen R., Robaey G., Schelfhout S., Monbaliu D., Van der Merwe S., Pirenne J., Nevens F. Personalized subcutaneous administration of hepatitis B surface antibodies without nucleos (t)ide analogs for patients at risk of renal failure after liver transplantation: a prospective single center cohort study. *Transpl Int* 2018; 31 (5): 503–509. DOI: 10.1111/tri.13112. PMID: 29359868
72. Chauhan R, Lingala S., Gadiparthi C., Lahiri N., Mohanty S.R., Wu J., Michalak T.L., Satapathy S.K. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J. Hepatol* 2018; 10 (3): 352–370. DOI: 10.4254/wjh.v10.i3.352. PMID: 29599899
73. Tao T., Jiang X., Chen Y., Song Y. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2017; 55: 56–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.12.023. PMID: 28040553
74. Globke B., Raschzok N., Teegen E.M., Pratschke J., Schott E., Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: the role of ribavirin. *Transpl. Infect. Dis*. 2017; 19. DOI: 10.1111/tid.12647. PMID: 27943544
75. Rupp C., Hippchen T., Neuberger M., Sauer P., Pfeiffenberger J., Stremmel W., Gotthardt D.N., Mehrabi A., Weiss K.H. Successful combination of direct antiviral agents in liver-transplanted patients with recurrent hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (12): 1353–1360. DOI: 10.3748/wjg.v24.i12.1353. PMID: 29599610
76. Gadiparthi C., Cholankeril G., Perumpail B.J., Yoo E.R., Satapathy S.K., Nair S., Ahmed A. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (3): 315–322. DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.315. PMID: 29391754
77. Onishi Y., Kimura H., Hori T., Kishi S., Kamei H., Kurata N., Tsuboi C., Yamaguchi N., Takahashi M., Sunada S., Hirano M., Fujishiro H., Okada T., Ishigami M., Goto H., Ozaki N., Ogura Y. Risk of alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J. Gastroenterol* 2017; 23 (5): 869–875. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.869. PMID: 28223731
78. Kling C.E., Perkins J.D., Carithers R.L., Donovan D.M., Sibulesky L. Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States. *World J. Hepatol*. 2017; 9 (36): 1315–1321. DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1315. PMID: 29359014
79. Kerr R., Newsome P., Germain L., Thomson E., Dawson P., Stirling D., Ludlam C.A. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J. Thromb. Haemost* 2003; 1: 754–759. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00194.x. PMID: 12871412
80. Hugenholtz G.C., Adelmeijer J., Meijers J.C., Porte R.J., Stravitz R.T., Lisman T. An imbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology* 2013; 58: 752–761. DOI: 10.1002/hep.26372. PMID: 23468040
81. Pernambuco J.R., Langley P.G., Hughes R.D., Izumi S., Williams R. Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 18: 1350–1356. DOI: 10.1002/hep.1840180611. PMID: 8244260
82. Bismuth H., Samuel D., Castaing D., Adam R., Saliba F., Johann M., Azoulay D., Ducot B., Chiche L. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 1995; 222: 109–119. DOI: 10.1097/0000658-199508000-00002. PMID: 7639578
83. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85–108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
84. Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A.K., Northup P.G., Senzolo M., Stravitz R.T., Tripodi A., Trotter J.F., Valla D.C., Porte R.J. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J. Hepatol*. 2010; 53: 362–371. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.042. PMID: 20546962
85. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878–885. DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891. PMID: 20400681
86. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and laboratory support. *Vestnik intensivnoj terapii*. 2016; 1: 37–46 [In Russ.]
87. Koroy P.V. The role of platelet activation in the pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2006; (3): 16–19 [In Russ.]
88. Crivellin C., De Martin E., Germani G., Gambato M., Senzolo M., Russo EP, Vitale A., Zanus G., Cillo U., Burra P. Risk factors in liver retransplantation: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2011; 43 (4): 1110–1113. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.01.141. PMID: 21620065
89. Yang A., Guo Z., Ren Q., Wu L., Ma Y., Hu A., Wang D., Ye H., Zhu X., Ju W., He X. Active immunization in patients transplanted for hepatitis B virus related liver diseases: a prospective study. *PLoS One* 2017; 12: e0188190. DOI: 10.1371/journal.pone.0188190. PMID: 29145470
90. Bielen R., Robaey G., Schelfhout S., Monbaliu D., Van der Merwe S., Pirenne J., Nevens F. Personalized subcutaneous administration of hepatitis B surface antibodies without nucleos (t)ide analogs for patients at risk of renal failure after liver transplantation: a prospective single center cohort study. *Transpl Int* 2018; 31 (5): 503–509. DOI: 10.1111/tri.13112. PMID: 29359868
91. Chauhan R, Lingala S., Gadiparthi C., Lahiri N., Mohanty S.R., Wu J., Michalak T.L., Satapathy S.K. Reactivation of hepatitis B after liver transplantation: Current knowledge, molecular mechanisms and implications in management. *World J. Hepatol* 2018; 10 (3): 352–370. DOI: 10.4254/wjh.v10.i3.352. PMID: 29599899
92. Tao T., Jiang X., Chen Y., Song Y. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2017; 55: 56–71. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.12.023. PMID: 28040553
93. Globke B., Raschzok N., Teegen E.M., Pratschke J., Schott E., Eurich D. Treatment of hepatitis C virus recurrence after transplantation with sofosbuvir/ledipasvir: the role of ribavirin. *Transpl. Infect. Dis*. 2017; 19. DOI: 10.1111/tid.12647. PMID: 27943544
94. Rupp C., Hippchen T., Neuberger M., Sauer P., Pfeiffenberger J., Stremmel W., Gotthardt D.N., Mehrabi A., Weiss K.H. Successful combination of direct antiviral agents in liver-transplanted patients with recurrent hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2018; 24 (12): 1353–1360. DOI: 10.3748/wjg.v24.i12.1353. PMID: 29599610
95. Gadiparthi C., Cholankeril G., Perumpail B.J., Yoo E.R., Satapathy S.K., Nair S., Ahmed A. Use of direct-acting antiviral agents in hepatitis C virus-infected liver transplant candidates. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24 (3): 315–322. DOI: 10.3748/wjg.v24.i3.315. PMID: 29391754
96. Onishi Y., Kimura H., Hori T., Kishi S., Kamei H., Kurata N., Tsuboi C., Yamaguchi N., Takahashi M., Sunada S., Hirano M., Fujishiro H., Okada T., Ishigami M., Goto H., Ozaki N., Ogura Y. Risk of alcohol use relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease. *World J. Gastroenterol* 2017; 23 (5): 869–875. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.869. PMID: 28223731
97. Kling C.E., Perkins J.D., Carithers R.L., Donovan D.M., Sibulesky L. Recent trends in liver transplantation for alcoholic liver disease in the United States. *World J. Hepatol*. 2017; 9 (36): 1315–1321. DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1315. PMID: 29359014
98. Kerr R., Newsome P., Germain L., Thomson E., Dawson P., Stirling D., Ludlam C.A. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J. Thromb. Haemost* 2003; 1: 754–759. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00194.x. PMID: 12871412
99. Hugenholtz G.C., Adelmeijer J., Meijers J.C., Porte R.J., Stravitz R.T., Lisman T. An imbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology* 2013; 58: 752–761. DOI: 10.1002/hep.26372. PMID: 23468040
100. Pernambuco J.R., Langley P.G., Hughes R.D., Izumi S., Williams R. Activation of the fibrinolytic system in patients with fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 18: 1350–1356. DOI: 10.1002/hep.1840180611. PMID: 8244260
101. Bismuth H., Samuel D., Castaing D., Adam R., Saliba F., Johann M., Azoulay D., Ducot B., Chiche L. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 1995; 222: 109–119. DOI: 10.1097/0000658-199508000-00002. PMID: 7639578
102. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация в критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (5): 85–108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
103. Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A.K., Northup P.G., Senzolo M., Stravitz R.T., Tripodi A., Trotter J.F., Valla D.C., Porte R.J. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J. Hepatol*. 2010; 53: 362–371. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.042. PMID: 20546962
104. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878–885. DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891. PMID: 20400681

Поступила 16.04.19

Received 16.04.19