

Гиперкоагуляционный синдром у больных циррозом печени

И. А. Куркина, М. В. Маевская, Б. В. Силаев, В. Т. Ивашкин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Hypercoagulation syndrome at liver cirrhosis

I. A. Kurkina, M. V. Mayevskaya, B. V. Silayev, V. T. Ivashkin

State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Цель обзора. Представить современные данные о гиперкоагуляционном синдроме у пациентов с циррозом печени.

Основные положения. Изменения в системе гемостаза у пациентов с циррозом печени имеют комплексный и неоднозначный характер. Суммарный эффект всех изменений зачастую сбалансирован, и система гемостаза остается функциональной. Однако сбалансированность системы у больных циррозом печени является неустойчивой. Постоянно существует потенциальный риск развития у них как кровотечений, так и тромботических осложнений.

В качестве возможных причин, вызывающих тромбообразование, рассматриваются снижение уровня плазменных антикоагулянтов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение уровня протеазы ADAMTS13, изменения сосудистой стенки и снижение уровня профибринолитических факторов.

Применение антикоагулянтов у пациентов с циррозом печени в настоящее время становится актуальной проблемой.

Заключение. Больные циррозом печени характеризуются высоким риском как геморрагических, так и тромботических осложнений, поэтому им необходимо осуществлять углубленное исследование системы гемостаза. Назначение антикоагулянтной

The aim of review. To present modern data on hypercoagulation syndrome at liver cirrhosis.

Key points. Changes in hemostasis system at liver cirrhosis have complex and ambiguous character. The total effect of all changes is frequently balanced, and the hemostatic system remains functional. However hemostasis equilibrium at liver cirrhosis is unstable. There is always potential risk of both hemorrhage and thromboses.

As the possible reasons causing clotting, decrease of plasma anticoagulants level, elevation of von Willebrand factor level, decrease of ADAMTS13 protease level, changes of vascular wall and decrease of profibrinolytic factors level are taken into account.

Application of anticoagulants for liver cirrhosis patients becomes an actual issue nowadays.

Conclusion. Patients with liver cirrhosis are distinguished by high risk of both hemorrhagic, and thrombotic complications, that requires profound investigation of hemostasis system. Prescription of anticoagulant therapy to such patients should be based on verified thrombosis, absence of direct contra-indications, considering risk of anticoagulant therapy complications.

Key words: liver cirrhosis, hypercoagulation, hemostasis, anticoagulants, thrombosis.

Куркина Ирина Александровна — заведующая кабинетом трансфузионной терапии Университетской клинической больницы № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Контактная информация: kyrkinaia@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Kurkina Irina A — head of transfusion therapy cabinet, University clinical hospital N2, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

Contact information: kyrkinaia@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

терапии таким пациентам должно базироваться на наличии доказанного тромбоза, отсутствии прямых противопоказаний, с учетом развития потенциальных осложнений антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: цирроз печени, гиперкоагуляция, гемостаз, антикоагулянты, тромбоз.

Изменения в системе гемостаза у пациентов с *циррозом печени* (ЦП) имеют комплексный и неоднозначный характер. При наличии цирроза нередко развивается тромбоцитопения с нарушением функции тромбоцитов, а также снижается уровень про- и антикоагулянтов [43]. В то время, как стандартные тесты гемостаза, такие как число тромбоцитов, *протромбиновое время* (ПВ) и *активированное частичное тромбопластиновое время* (АЧТВ), могут свидетельствовать о гипокоагуляции, расширенное лабораторное исследование показывает, что в целом гемостаз находится в «сбалансированном» состоянии, обусловленном изменениями в прокоагулянтной и антикоагулянтной системах [16, 43, 64]. Имеются данные, что тромбоцитопения и тромбоцитопатия при ЦП компенсируются значительным повышением уровня *фактора Виллебранда* (ФВ) и снижением уровня протеазы ADAMTS13, расщепляющей фактор Виллебранда, в результате чего адгезия тромбоцитов усиливается *in vitro* [41, 46].

Такие изменения сосудистой стенки, как снижение тромбопротективности гликокаликса на эндотелиальных клетках, происходящее при многих болезненных состояниях, включая системное воспаление и атеросклероз, могут способствовать адгезии и агрегации тромбоцитов [54]. У пациентов с заболеваниями печени отмечается повышение в плазме уровня гликозаминогликанов, что может быть отражением дефекта эндотелиального гликокаликса [59]. Кроме того, у больных ЦП снижение уровня прокоагулянтных белков сопровождается снижением уровня естественных антикоагулянтов [62, 64]. Обычные лабораторные тесты, такие как ПВ и АЧТВ, мало чувствительны к уровню плазменных антикоагулянтов [1]. В то же время развернутые лабораторные исследования показывают неизменные резервы генерации тромбина при ЦП [64]. Так, пациенты с циррозом устойчивы к действию тромбомодулина — физиологического активатора антикоагулянта протеина С [40, 62]. Доказано, что снижение уровня ингибиторов фибринолиза компенсаторно уравнивается снижением уровня профибринолитических факторов, в частности плазминогена [44].

Таким образом, суммарный эффект всех изменений гемостаза часто сбалансирован, и система остается функциональной. Однако сбалансированность системы у больных ЦП является неустойчивой по сравнению с таковой у здоровых людей,

что объясняет потенциальный риск развития как кровотечений [2], так и тромботических осложнений [4, 42].

Гиперкоагуляция — парадокс расстройства гемостаза при циррозе печени

Склонность к кровотечениям представляет собой наиболее частое и клинически тяжелое осложнение хронических заболеваний печени и цирроза. В настоящее время все больше доказательств получает гипотеза, что у больных циррозом независимо от его этиологии имеется нарушение баланса в прокоагулянтной системе. При этом на фоне «естественной антикоагуляции» может возникать широкий спектр спонтанных (неспровоцированных) венозных тромботических осложнений [39]. Гиперкоагуляция играет недооцененную, но важную роль при многих острых и хронических заболеваниях печени.

У пациентов с печеночной недостаточностью часто имеются одновременно лабораторные признаки как гиперкоагуляции, так и гипокоагуляции, и гиперфибринолиза. Развившееся осложнение (кровотечение или тромбоз) определяется тем, какой из этих механизмов гемостаза преобладает [3]. Кровотечение является наиболее распространенным следствием не только тромбоцитопении и тромбоцитопатии, но и нарушения синтеза факторов свертывания, а также фибринолиза [4]. Отсутствие адекватного контроля системы гемостаза может привести к повышенному тромбообразованию [50].

Снижение синтеза плазменных антикоагулянтов у больных циррозом печени

У больных ЦП снижается уровень трех основных антикоагулянтов — протеина С, протеина S и *антитромбина III* (АТIII) [45]. Их дефицит связан со снижением синтеза и увеличением их потребления. При активации процессов тромбообразования тромбин формирует тромб, несмотря на низкий уровень прокоагулянтов [7]. При заболеваниях печени в плазме снижается как уровень протромбина, предшественника тромбина, так и антитромбина, но концентрация протромбина исходно выше и его активация приводит к быстрому использованию имеющегося антитромбина [64].

По данным многих авторов, у пациентов с ЦП отмечается прокоагулянтный дисбаланс, который характеризуется повышенным уровнем факто-

ра VIII в сочетании с пониженным содержанием протеина С. Уровень фактора VIII, ведущего прокоагулянта, участвующего в генерации тромбина, повышается, коррелируя с тяжестью течения цирроза. Уровень протеина С, одного из самых мощных антикоагулянтов, имеет обратную тенденцию [59, 61, 65, 68]. При циррозе печени соотношение двух самых сильных про- и антикоагулянтов, работающих в плазме (т.е. фактора VIII и протеина С) нередко значительно смещено в сторону первого, что приводит к состоянию гиперкоагуляции. Также имеются данные, что соотношение между фактором VIII и антитромбином оказывается в пользу первого, обуславливая таким образом гиперкоагуляцию. Это объясняет, почему частота тромботических осложнений коррелирует с тяжестью ЦП и составляет около 1% у пациентов с компенсированным циррозом и от 8 до 25% у кандидатов на трансплантацию печени [62].

Тромбоцитопения и тромбоцитопатия у больных циррозом печени

У пациентов с циррозом печени часто встречается снижение количества тромбоцитов от легкой ($50\text{--}100 \times 10^9/\text{мл}$) до умеренной ($20\text{--}50 \times 10^9/\text{мл}$) степени. Одной из важных причин при этом является повышенная секвестрация тромбоцитов в селезенке в результате спленомегалии [11]. У больных активным циррозом до 90% тромбоцитов может находиться в селезенке. Однако даже у таких пациентов при подсчете тромбоцитов в периферической крови обычно отмечается лишь умеренное их снижение [43]. Альтернативные механизмы, объясняющие снижение количества тромбоцитов, включают пониженную выработку тромбопоэтина в печени [27], повышенный распад тромбоцитов, связанный с выработкой аутоантител [31]. У лиц с алкогольным ЦП продукция дефектных тромбоцитов является следствием дефицита фолиевой кислоты или токсических эффектов этанола на мегакариопоэз [38]. Потребление тромбоцитов в результате хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания может способствовать тромбоцитопении потребления у этих больных [13].

Помимо снижения количества циркулирующих тромбоцитов, обнаруживаются также их функциональные дефекты. Агрегация тромбоцитов в ответ на воздействие различных агонистов при ЦП нарушается [25]. Нарушение функций тромбоцитов может быть результатом накопления приобретенных дефектов [37], сбоя передачи трансмембранного сигнала [36], снижения уровня арахидоновой кислоты, необходимой для производства в мембране тромбоксана A_2 [35], и снижения функций рецепторов тромбоцитов как следствия протеолиза плазмина [51]. Кроме того, наличие аномальных липопротеинов высокой плотности [21, 23] и снижение гематокрита [72] может при-

вести к нарушению функции тромбоцитов. По данным литературы, увеличение производства эндотелием двух важных ингибиторов тромбоцитов — оксида азота и простациклина также может способствовать активации дефектных тромбоцитов в естественных условиях [16].

В проведенных исследованиях было показано, что адгезия тромбоцитов *in vitro* к субэндотелиальным структурам в условиях кровотока существенно снижается, что, вероятно, связано с уменьшением количества тромбоцитов и снижением гематокрита у больных [48, 66]. Однако когда количество тромбоцитов и гематокрит довели до нормы — адгезивная способность тромбоцитов была нормальной. Имеются сообщения, что у пациентов с циррозом способность тромбоцитов обеспечить генерацию тромбина ничем не отличается от таковой у здоровых при условии нормального уровня тромбоцитов [68].

Фактор Виллебранда и ADAMTS13 в поддержании баланса системы гемостаза при циррозе печени

Важным компенсаторным механизмом нарушения числа и функции тромбоцитов является существенное повышение уровня фактора Виллебранда, важнейшего белка, участвующего в инициации адгезии тромбоцитов к месту повреждения [43]. Механизмы повышения уровня ФВ включают повреждение эндотелия, что, вероятно, связано с бактериальной инфекцией, а также с усилением экспрессии ФВ в больной печени [24, 28]. В исследованиях было показано, что плазменный уровень ФВ может быть повышен более чем в 10 раз при тяжелом циррозе [29]. Такое значительное повышение способно поддерживать адгезию тромбоцитов в условиях кровотока существенно лучше, чем плазма здоровых добровольцев, чтобы компенсировать, по крайней мере частично, уменьшение числа тромбоцитов и, возможно, снижение их функции. Было показано, что у здоровых добровольцев адгезия тромбоцитов, ресуспендированных в плазме пациентов с циррозом печени, либо оставалась нормальной, либо заметно увеличивалась [41].

Кроме повышения уровня фактора Виллебранда при циррозе печени отмечено снижение ADAMTS13 — фермента, относящегося к группе специфических белков «ADAM» (A Disintegrin And Metalloproteinase), которые синтезируются фибробластами и клетками эндотелия сосудов. Ведущими функциями ADAMTS13 является то, что он отщепляет фрагменты от мультимерной молекулы фактора Виллебранда (UL–VWFM) и регулирует его чрезмерную активность. Дефицит ADAMTS13 приводит к накоплению UL–VWFM, который вызывает агрегацию тромбоцитов и тромбозы. Это приводит к микроциркуляторным расстройствам в паренхиме печени и последующему

прогрессирующему повреждению ткани печени с исходом в цирроз. Дисбаланс между снижением активности ADAMTS13 и повышением уровня UL-VWFM свидетельствует о высоком риске образования микротромбов, который тесно связан с функциональной способностью печени у больных ЦП [67].

Роль эндотелиального гликокаликса в процессе тромбообразования у пациентов с циррозом печени

Функциональное состояние эндотелия играет важную роль в поддержании баланса систем гемостаза. Так, локальная дисфункция эндотелия может привести к развитию локальной гиперкоагуляции, даже при наличии системного гипокоагуляционного состояния [52]. В норме на поверхности эндотелия кровеносных сосудов присутствует сложная многокомпонентная система, называемая *эндотелиальным гликокаликсом* (ЭГК). Это достаточно крупная и организованная молекулярная структура, покрывающая люминальную поверхность всех эндотелиальных клеток. Она представляет собой организованный комплекс мембраносвязанных молекул с уникальным набором биологических функций.

ЭГК — это полианионный комплекс с суммарным отрицательным зарядом, среди компонентов которого преобладают полимерные углеводы — *гликозамингликаны* (ГАГ). Существует пять типов таких полимеров, которые различаются по геометрии гликозидной связи (а или b) и по наличию в структуре различных составляющих. Гепарин является одним из пяти типов указанных полимеров. Эти полисахариды связываются с поверхностью эндотелиальной клетки через ковалентное присоединение к белковым каркасным молекулам, образуя протеоглики. Экспериментальные данные указывают на вазопротекторную роль гликокаликса на уровне как микро-, так и макроциркуляции [54].

Деструкция гликокаликса часто становится одним из первых признаков клеточного поражения с образованием наноразмерных фрагментов (олигомеров ГАГ, продуктов ограниченного протеолиза гликопротеинов и др.), обладающих разнообразной биологической активностью, порой весьма разнонаправленной [5]. Так, в состав ЭГК входит гликопротеин тромбомодулин [58]. Этот белок, связывая тромбин и удаляя его из системы свертывания крови, ускоряет процесс активации протеина C, разрушающего VIIIa и Va факторы и ингибирующего образование тромбина, что определяет важнейшую антикоагулянтную функцию тромбомодулина. Примером прокоагулянтной активности ЭГК является экспрессирующийся на эндотелиальных клетках и тромбоцитах гликопротеиновый макрокомплекс Ib-IX-V, состоящий из четырех трансмембранных компонентов.

Этот комплекс связывает фактор Виллебранда и Р-селектин, способствуя активации тромбоцитов и их адгезии к субэндотелию при повреждении сосудистой стенки [15, 73].

Использование разрушающего гликокаликс фермента гепариназы приводило к двукратному увеличению гематокрита капилляров и снижению сосудистого сопротивления [22]. Очевидно, что гликокаликс снижает скорость кровотока в пристеночном сегменте сосуда.

Таким образом, роль эндотелиальной функции в поддержании гемостатического баланса означает, что локальная дисфункция эндотелия может вызвать развитие гиперкоагуляции локально, несмотря на лабораторные признаки системной гипокоагуляции.

Тромбозы у больных циррозом печени

Поскольку пациенты с нарушением функции печени подвержены риску возникновения тромбозов, понятие «ауто-антикоагуляции» при заболеваниях печени является мифом [63]. В настоящее время основными вопросами для исследований в данной области являются следующие:

- 1) связан ли цирроз с повышенным риском венозной тромбоэмболии или тромбоза портальных вен;
- 2) имеет ли гиперкоагуляция у больных циррозом иной генез помимо изменения баланса системы гемостаза;
- 3) должны ли быть использованы антикоагулянты у пациентов с циррозом печени.

Рецидивирующий тромбоз или гиперкоагуляция у больных ЦП приводят к развитию целого ряда осложнений, таких как тромботические осложнения (в системе воротной вены, мезентериальных вен, печеночных вен, вен конечностей в ассоциации с легочной эмболией), прогрессирование фиброза и гибель паренхимы, прогрессирование портальной гипертензии (дисфункция легочного эндотелия, микроваскулярные тромбозы в легких) [45, 49, 50, 57, 64, 74].

Тромбоз воротной вены у пациентов с циррозом печени

Неопухолевый *тромбоз воротной вены* (ТВВ) встречается у 0,6–26% больных циррозом [61, 65, 68]. Распространенность данного осложнения возрастает с увеличением тяжести заболевания печени [30, 52, 65, 68].

В развитии ТВВ играет роль несколько predisposing этиологических факторов. У пациентов с ЦП снижение скорости кровотока в воротной вене, вероятно, является наиболее важным местным фактором, ответственным за развитие ТВВ [56, 61]. Другими причинами могут быть приобретенные и наследственные прокоагулянтные расстройства, такие как миелопролиферативные заболевания, антифосфолипидный синдром,

дефицит протеина С, протеина S, антитромбина, фактора V Leiden, протромбина. К возможным клиническим факторам риска, связанным с ТВВ, относятся: тромбоцитопения, варикозные кровотечения в анамнезе, спленэктомия, хирургическое портосистемное шунтирование и эндоскопическое лечение варикозно-расширенных вен пищевода [25, 53, 68]. Эти факторы служат отражением степени тяжести портальной гипертензии, которая сама по себе является важным фактором риска для ТВВ. Теория прокоагулянтного дисбаланса у пациентов с запущенными заболеваниями печени пытается объяснить развитие ТВВ у этой группы пациентов [59, 61, 65, 68].

В исследовании, проведенном М. Н. Denninger и соавт., у 26 из 36 пациентов с ТВВ имелись одно или несколько прокоагулянтных расстройств [20]. Очевидно, что большинство больных ЦП имеют предрасположенность к тромбозу.

Тромбоз как причина гибели паренхимы и прогрессирования фиброза печени

Известно, что нарушения гемостаза, связанные с хроническими заболеваниями печени, особенно гиперкоагуляция при циррозе, могут вызвать дальнейшее повреждение органа, вплоть до гибели паренхимы [6]. Получены данные гистологических исследований, доказывающие вторичность печеночной деструкции, возникшей вследствие нарушения кровообращения из-за тромботических окклюзий внутрипеченочных сосудов. Это позволяет предположить, что гибель паренхимы является основной причиной сердечного (застойного) цирроза и может быть важным фактором в прогрессировании цирроза другой этиологии.

В периферической крови у пациентов с ЦП уменьшается число тромбоцитов, основного элемента тромбов, вызывающих нарушение внутрипеченочной микроциркуляции. Причинами тромбоцитопении считаются повышенное разрушение тромбоцитов из-за гиперспленизма и в меньшей степени снижение производства тромбопоэтина в больной печени. Концепция гибели паренхимы включает также теорию потребления тромбоцитов в поврежденной циррозом печени как еще один механизм тромбоцитопении. Повреждение тканей при различных воспалительных процессах желудочно-кишечного тракта, возможно, приводит к повышению агрегационных свойств тромбоцитов, что и происходит в печени при циррозе [33, 47, 70, 71].

Венозная тромбоэмболия у пациентов с циррозом печени

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), такие как тромбозы глубоких вен нижних конечностей и легочная эмболия, широко распространены у пациентов с ЦП и встречаются у 4–12% стационарных больных [13, 58].

Профилактика ВТЭО в настоящее время является обязательной для всех хирургических стационарных больных. В Российской Федерации приказом Министерства здравоохранения РФ от 9 июня 2003 г. № 233 утвержден «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» (ОСТ 91500.11.0007–2003). В отраслевом стандарте указаны основные причины венозного тромбоза, приводящего к тромбоэмболии легочной артерии: стаз крови в венах нижних конечностей, повышенная способность крови к тромбообразованию (тромбофилии), угнетение фибринолитической активности крови. Отмечается, что «провоцирующую роль играют хирургические манипуляции, ... другие фоновые виды патологии и состояния, предрасполагающие к тромбозу вен (злокачественные опухоли, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность, беременность и ее осложнения и т.д.). Кроме того, длительная иммобилизация ... приводит к существенному ухудшению показателей венозной гемодинамики. Острый венозный тромбоз развивается у 30% оперированных общехирургических больных, у 70–80% после травматологических и ортопедических вмешательств и более чем у 50% пациентов с висцеральными формами рака (синдром Труссо)» [8].

Одним из основных способов профилактики ВТЭО в Отраслевом стандарте указана профилактика прямыми антикоагулянтами в виде алгоритма назначения (уровень убедительности доказательства — А) [8].

Пациенты с циррозом имеют такие же факторы риска ВТЭО, как и другие стационарные больные, в том числе длительную иммобилизацию, ожирение, проведение хирургических процедур и наличие злокачественных новообразований. Очевидно, что ВТЭО могут возникнуть у больных ЦП несмотря на коагулопатию, характерную для заболеваний печени, что подтверждается данными литературы [9, 14, 41].

В опубликованных результатах исследований приводятся различные данные о ВТЭО у пациентов с циррозом. А. Abdulaziz и соавт. отмечают, что встречаемость ВТЭО у госпитализированных больных ЦП составила 2,7% [9].

Антикоагулянтная терапия у пациентов с циррозом печени

Применение антикоагулянтов у больных ЦП становится актуальной проблемой. У пациентов с тромбозом воротной вены антикоагулянтная терапия рассматривается наряду с мероприятиями, направленными на предотвращение последствий портальной гипертензии и профилактику варикозного кровотечения [30]. При хроническом тромбозе воротной вены в проведенных исследованиях было отмечено, что антикоагуляция относительно безопасна с точки зрения риска развития

варикозного кровотечения, а также не утяжеляет возникшее кровотечение [17]. Наконец, показано, что первичная профилактика тромбоза воротной вены профилактическими дозами *низкомолекулярных гепаринов* (НМГ) была эффективной в плане снижения смертности и риска печеночной декомпенсации в когорте лиц с умеренно тяжелым циррозом печени (Чайльд В7-С10) [69].

У пациентов без тромбофилии и с небольшой давностью тромба рекомендуется 6-месячный курс антикоагулянтной терапии [17, 72]. Опубликованы результаты исследований, в которых у пациентов, получавших эноксапарин, полная реканализация воротной вены была достигнута в 33% случаев через 6 мес лечения и в 75% случаев, когда терапия НМГ была продлена еще на 6 мес [32]. В другом исследовании сообщалось о полной реканализации воротной вены в 36% наблюдений в среднем через 5,5 мес (1–10 мес) при лечении надропарином [56]. Широкое и длительное применение антикоагулянтов у всех пациентов с ЦП и с ТВВ не рекомендуется, безопасность и эффективность этого метода пока не доказаны в клинических испытаниях, но безусловно антикоагулянты показаны пациентам с сопутствующими тромботическими нарушениями [50]. Оптимальный алгоритм профилактики и лечения тромбозов у пациентов с циррозом в настоящее время не сформулирован [19, 26, 68].

У больных ЦП, по сведениям литературы, важным аспектом назначения антикоагулянтной терапии НМГ является контроль их эффективности. Стандартным методом оценки для корректировки дозы НМГ служит мониторинг антифактора-Ха. Однако последние исследования указывают на тот факт, что мониторинг анти-Ха не может быть использован для корректировки лечения пациентов с циррозом [12, 48, 59]. Анти-Ха-активность не является прямым измерением антикоагулянтного эффекта НМГ, а представляет лишь суррогат концентрации последних в крови. Это измерение зависит от уровня антитромбина III, который снижается у больных ЦП. Более низкие уровни АТIII, выявляемые при циррозе, вызывают ложнопониженную активность анти-Ха. Поэтому, в частности, в случае цирроза печени анти-Ха-активность не служит надежным показателем для оценки антикоагулянтного эффекта НМГ и не должна быть использована в качестве критерия для коррекции антикоагулянтной терапии, поскольку это может быть связано с повышенным риском кровотечения [12]. Наконец, при циррозе печени бывает нарушена функция почек (в первую очередь у пациентов, ожидающих трансплантации печени). Имеются данные, что при почечной дисфункции период полувыведения НМГ увеличивается [55].

Другие антикоагулянты, применяемые у больных циррозом печени

Некоторые авторы предлагают для решения вышеупомянутых проблем использовать у пациентов с ЦП независимые от антитромбина III прямые ингибиторы тромбина [61]. Потенциальным преимуществом этих новых препаратов является то, что механизм их действия не зависит от АТIII. Тем не менее, на сегодняшний день из клинических исследований прямых ингибиторов тромбина были специально исключены лица с циррозом печени [30].

Опубликованы данные о том, что антикоагулянтный эффект разовыми дозами антитромбина может быть альтернативой постоянному назначению профилактических доз гепарина при проведении длительной заместительной почечной терапии больных с прогрессирующим циррозом и острой почечной недостаточностью [14].

В ряде исследований для лечения ТВВ у больных циррозом были использованы *антагонисты витамина К* (АВК). Эффект полной реканализации воротной вены отмечался в 42–45% наблюдений в среднем через 8,1 мес от начала назначения антикоагулянтной терапии. Значение *международного нормализованного отношения* (МНО) до начала лечения составило 1,7. Целевой показатель МНО определяли между значениями 2 и 3, пытаясь получить как можно ближе к 2,5 [25].

Наиболее проблемным вопросом применения АВК при ЦП остается мониторинг МНО. Проблема заключается в том, что обычный анализ МНО оказывается ненадежным в данной конкретной ситуации. МНО является достоверным лишь в случаях нормальной функции печени при постоянном приеме антикоагулянтов. Неясно также, каким должен быть целевой показатель МНО, если его значение между 2 и 3 считается адекватным у лиц с патологией печени до назначения антикоагулянтной терапии [10, 34, 59, 61]. Некоторые авторы также говорят о потенциальном риске дальнейшего снижения уровня протейна С при использовании АВК: это теоретически может увеличить прокоагулянтный дисбаланс у пациентов с ЦП [59, 61].

Инверсия эффекта антикоагулянтов

При выборе режима антикоагулянтной терапии у пациентов с циррозом требуется принимать во внимание потенциальную необходимость инверсии эффекта антикоагулянтов, что важно при возникновении кровотечения и во всех случаях проведения экстренных оперативных вмешательств. Действие АВК (антагонистов витамина К) может быть быстро и эффективно купировано введением концентрата протромбинового комплекса [32], а при его отсутствии — переливанием свежезамороженной плазмы [3].

Пока нет мощного и быстродействующего антидота против низкомолекулярных гепаринов или ингибиторов тромбина [32]. Инверсия антикоагулянтной активности НМГ, вероятно, возможна рекомбинантным фактором VIIa. Есть отчеты об эффективности применения относительно низких доз последнего — 30–50 мкг на 1 кг массы тела. Трансфузии лабильных компонентов крови или концентрата протромбинового комплекса в этом случае не применяются. Для удаления из плазмы пациентов прямых ингибиторов тромбина могут быть эффективны диализ и гемофильтрация [3].

Осложнения антикоагулянтной терапии

В число потенциальных осложнений антикоагулянтной терапии входят: а) *минимальные* — микрогематурия, появление петехий или синяков, б) *малые* — видимая на глаз гематурия, спонтанные носовые кровотечения, в) *большие* — желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии в серозные полости, ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурия, сопровождающаяся отхождением сгустков и почечными коликами. У лиц, не страдающих циррозом, антикоагулянтная терапия по поводу ТВВ считается безопасной [10, 32]. Действительно, В. Condat и соавт. было показано, что терапия антикоагулянтами не увеличивает риск или тяжесть кровотечения, учитывая, что пациент получил адекватную профилактику желудочно-кишечного кровотечения [18]. Назначение антикоагулянтов у больных ЦП является проблемным в основном

из-за риска фатальных кровотечений, связанных с портальной гипертензией [48, 65]. Известно, что желудочно-кишечные кровотечения, связанные с портальной гипертензией, зависят от ее выраженности. Любая исходная коагулопатия, будь то вторичная в связи с самой болезнью печени или возникшая вследствие антикоагулянтной терапии, не должна вызывать кровотечение, но безусловно может сделать его более серьезным [48].

Заключение

Пациентам с циррозом печени необходимо осуществлять углубленное исследование системы гемостаза.

Данная категория больных характеризуется высоким риском как геморрагических, так и тромботических осложнений.

Назначение антикоагулянтной терапии указанным пациентам должно базироваться на наличии доказанного тромбоза в системе воротной вены и отсутствии прямых противопоказаний к назначению соответствующих препаратов.

К потенциальным осложнениям антикоагулянтной терапии относят: минимальные — микрогематурия, появление петехий или синяков; малые — видимая на глаз гематурия, спонтанные носовые кровотечения; большие — желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии в серозные полости, ретроперитонеальные и внутричерепные кровоизлияния, гематурия.

Список литературы

1. Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию. М.: Ньюдиамед-АО, 1998:27-30.
1. Barkagan Z.S. Introduction to clinical hemostasiology. M.: Newdiamed AO, 1998: 27-30.
2. Дибиров М.Д. Гастроуденальные кровотечения у лиц пожилого и старческого возраста. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология 2013; 7 (1):12-4.
2. Dibirov M.D. Gastroduodenal hemorrhages in elderly and senile patients. Effective pharmacotherapy. Gastroenterology 2013; 7(1):12-4.
3. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Ключева Е.А. Остановка кровотечения на фоне антитромботической терапии. Вестник службы крови России. 2013; 3:59-62.
3. Zhiburt Ye.B., Madzayev S.R., Klyueva Ye.A. Arrest of bleeding on the background of antithrombotic therapy. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2013; 3:59-62.
4. Куркина И.А., Волкова О.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Геморрагический синдром при циррозе печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22 (6):14-21.
4. Kurkina I.A., Volkova O.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Hemorrhagic syndrome at liver cirrhosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(6):14-21.
5. Максименко А.В., Турашев А.Д. Гликокаликс и его фрагменты в функционировании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2009; 8 (3):4-13.
5. Maksimenko A.V., Turashev A.D. Glycocalyx and its fragments in functioning microcirculation. Regional circulation and microcirculation 2009; 8(3):4-13.
6. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т., Шулпекова Ю.О., Золотаревский В.Б. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2005; 15 (2):13-20.
6. Pavlov Ch.S., Ivashkin V.T., Shulpekova Yu.O., Zolotarevsky V.B. Modern concepts on pathogenesis, diagnostics and treatment of liver fibrosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2005; 15 (2): 13-20.
7. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Сиануридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. Практическая коагулология. М.: Практическая медицина 2011:43-72.
7. Panteleyev M.A., Vasilyev S.A., Sianuridze Ye.I., Vorobyev A.I., Ataulakhonov F.I. Practical coagulology. M.: Prakticheskaya meditsina 2011:43-72.
8. Приказ МЗ РФ от 9 июня 2003 года № 233 «Протокол ведения больных. Профилактика тромбозмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» (ОСТ 91500.11.0007-2003).
8. Order of ministry of health care of the Russian Federation, June, 9, 2003 N 233 «Patient management protocol. Prevention of pulmonary artery thromboembolism at surgical and other invasive procedures» (OST 91500.11.0007-2003).
9. Abdulaziz A., Yaseen A., Abdulrahman A., et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. Thromb J 2011; 9:1 doi:10.1186/1477-9560-9-1.

10. *Amitrano L., Guardascione M.A., Menchise A., et al.* Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (6):448-51.
11. *Aster R.H.* Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of 'hypersplenic' thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1966; 45:645-57.
12. *Bechmann L.P., Sichau M., Wichert M., Gerken G., Kröger K., Hilgard P.* Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011; 31 (1):75-82.
13. *Ben Ari Z., Osman E., Hutton R.A., Burroughs A.K.* Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2977-82.
14. *Brunner R., Leiss W., Madl C., Druml W., Holzinger U.* Single-dose application of antithrombin as a potential alternative anticoagulant during continuous renal replacement therapy in critically ill patients with advanced liver cirrhosis: a retrospective data analysis. *Anesth Analg* 2013; 116(3):527-32.
15. *Cahill P.A., Redmond E.M., Sitzmann J.V.* Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001; 89:273-93.
16. *Caldwell S.H., Hoffman M., Lisman T., et al.* Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006; 44.
17. *Condat B., Pessione F., Helene Denninger M., Hillaire S., Valla D.* Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32:466-70.
18. *Condat B., Pessione F., Hillaire S., et al.* Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology*, 2001; 120 (2):490-7.
19. *De Leve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G.* Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49 (5):1729-64.
20. *Denninger M.H., Chait Y., Casadevall N., et al.* Cause of portal or hepatic venous thrombosis in adults: the role of multiple concurrent factors. *Hepatology* 2000; 31:587-91.
21. *Desai K., Mistry P., Bagget C., Burroughs A.K., Bellamy M.F., Owen J.S.* Inhibition of platelet aggregation by abnormal high density lipoprotein particles in plasma from patients with hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989; 1:693-5.
22. *Desjardins C., Duling B.R.* Heparinase treatment suggests a role for the endothelial cell glycocalyx in regulation of capillary hematocrit. *Am J Physiol* 1990; 258 (3, Pt 2):647-54.
23. *Escolar G., Cases A., Vinas M., 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; 84:614-9.
24. *Ferro D., Quintarelli C., Lattuada A., et al.* High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1996; 23:1377-83.
25. *Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V., et al.* Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54 (5):691-7.
26. *Garcia-Tsao G., Sanyal A.J., Grace N.D., et al.* AASLD practice guidelines: prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46 (3):922-38.
27. *Goulis J., Chau T.N., Jordan S., et al.* Thrombopoietin concentrations are low in patients with cirrhosis and thrombocytopenia and are restored after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44:754-8.
28. *Hollestelle M.J., Geertzen H.G.M., Straatsburg I.H., van Gulik T.M., van Mourik J.A.* Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004; 91:267-75.
29. *Hollestelle M.J., Poyck P.P., Hollestelle J.M., Marsman H.A., Mourik J.A., Gulik T.M.* Extrahepatic factor VIII expression in porcine fulminant hepatic failure. *J Thromb Haemost* 2005; 3:2274-80.
30. *Huard G., Bilodeau M.* Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: A systematic review. *Int J Hepatol* 2012; (2012):6-7.
31. *Kajihara M., Kato S., Okazaki Y., et al.* A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2003; 37:1267-76.
32. *Kalambokis G., Svarna E., Tsianos E.V.* Long-term anticoagulation therapy for a cirrhotic patient with recurrent deep venous thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20(11):1803-4.
33. *Kayo S., Ikura Y., Suekane T., et al.* Close association between activated platelets and neutrophils in the active phase of ulcerative colitis in human. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:727-35.
34. *Kirkwood T.B.L.* Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983; 49(3):238-44.
35. *Laffi G., Cominelli F., Ruggiero M., et al.* Altered platelet function in cirrhosis of the liver: impairment of inositol lipid and arachidonic acid metabolism in response to agonists. *Hepatology* 1988; 8:1620-6.
36. *Laffi G., Marra F., Failli P., et al.* Defective signal transduction in platelets from cirrhotics is associated with increased cyclic nucleotides. *Gastroenterology* 1993; 105:148-56.
37. *Laffi G., Marra F., Gesele P., et al.* Evidence for a storage pool defect in platelets from cirrhotic patients with defective aggregation. *Gastroenterology* 1992; 103:641-6.
38. *Levine R.F., Spivak J.L., Meagher R.C., Sieber F.* Effect of ethanol on thrombopoiesis. *Br J Haematol* 1986; 62:345-54.
39. *Lippi G., Targher G., Favaloro E.J., Franchini M.* Venous thromboembolism in chronic liver disease. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(1):66-76.
40. *Lisman T., Bakhtiari K., Pereboom I.T.A., Hendriks H.G.D., Meijers J., Porte R.* Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests. *J Hepatol* 2010; 52:355-61.
41. *Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., et al.* Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006; 44:53-61.
42. *Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A., et al.* Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: Theups and downs. *J Hepatol* 2010; 53:362-71.
43. *Lisman T., Leebeek F.W.* Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg* 2007; 24:250-8.
44. *Lisman T., Leebeek F.W., Mosnier L.O., et al.* Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology* 2001; 121:131-9.
45. *Mammen E.F.* Coagulation abnormalities in liver disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6:1247-57.
46. *Mannucci P.M., Canciani M.T., Forza I., Lussana F., Lattuada A., Rossi E.* Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001; 98:2730-5.
47. *Martin T.G., Somberg K.A., Meng Y.G., et al.* Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Ann Intern Med* 1997; 127:285-8.
48. *Northup P.G., Intagliata N.M.* Anticoagulation in cirrhosis patients: what don't we know? *Liver Int* 2010; 31 (1):4-6.
49. *Northup P.G., McMahon M.M., Ruhl A.P., et al.* Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:1524-8.

50. Northup P.G., Sundaram V., Fallon M.B., et al. Coagulation in Liver Disease Group. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease. *J Thromb Haemost* 2008; 6(1):2-9.
51. Pasche B., Ouimet H., Francis S., Loscalzo J. Structural changes in platelet glycoprotein IIb/IIIa by plasmin: determinants and functional consequences. *Blood* 1994; 83:404-14.
52. Plessier A., Rautou P.E., Valla D.C., et al Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012; 56 (suppl. 1):25-38.
53. Poujol-Robert A., Boelle P.Y., Poupon R., Robert A. Factor V Leiden as a risk factor for cirrhosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1174-5.
54. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H., van Zandvoort M.A., Egbrink M.G. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454:345-59.
55. Senzolo M., Cholongitas E., Thalheimer U., et al. Heparin-like effect in liver disease and liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2009; 13:43-53.
56. Senzolo M., Sartori T., Rossetto V. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic porto-systemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012; 32:919-27.
57. Singh V., Sinha S.K., Nain C.K., et al. Budd-Chiari syndrome: our experience of 71 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:550-4.
58. Squire J.M., Chew M., Nneji G., et al. Quasi-periodic substructure in the microvessel endothelial glycocalyx: a possible explanation for molecular filtering? *J Struc Biol* 2001; 136:239-55.
59. Tripodi A., Anstee Q.M., Sogaard K.K., Primignani M., Valla D.C. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9(9):1713-23.
60. Tripodi A., Mannucci P.M. Abnormalities of hemostasis in chronic liver disease: reappraisal of their clinical significance and need for clinical and laboratory research. *J Hepatol* 2007; 46:727-33.
61. Tripodi A., Mannucci P.M. The coagulopathy of chronic liver disease. *New Engl J Med* 2011; 365 (2):147-56.
62. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. An imbalance of pro- vs. anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137:2105-11.
63. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: The role of platelets. *Hepatology* 2006; 44:440-5.
64. Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V., et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41:553-8.
65. Tsochatzis E.A., Senzolo M., Germani G., Gatt A., Burroughs A.K. Systematic review: Portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31 (3):366-74.
66. Turitto V.T., Baumgartner H.R. Platelet interaction with subendothelium in a perfusion system: physical role of red blood cells. *Microvasc Res* 1975; 9:335-44.
67. Uemura M., Fujimura Y., Ko S., Matsumoto M., Nakajima Y., Fukui H. Determination of ADAMTS13 and its clinical significance for ADAMTS13 supplementation therapy to improve the survival of patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011:759047.
68. Valla D.C. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008; 47 (4):1384-93.
69. Villa E., Zecchini R., Marietta M., et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis (PVT) and decompensation in advanced cirrhotic individuals: final report of a prospective randomized controlled trial. *Hepatology* 2011; 54, article 418a.
70. Wanless I.R., Liu J.J., Butany J. Role of thrombosis in the pathogenesis of congestive hepatic fibrosis (cardiac cirrhosis). *Hepatology* 1995; 21:1232-7.
71. Wanless I.R., Wong E., Blendis L.M., Greig P., Heathcote E.J., Levy G. Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. *Hepatology* 1995; 21:1238-47.
72. Webster G.J., Burroughs A.K., Riordan S.M. Review article: portal vein thrombosis – new insights into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1-9.
73. Weinbaum S., Tarbell J.M., Damiano E.R. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Ann Rev Biomed Eng* 2007; 9:121-87.
74. Wright M., Goldin R., Hellier S., et al. Factor V Leiden polymorphism and the rate of fibrosis development in chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 2003; 52:1206-10.