

УДК 616.36-004-06:616-005.1

Геморрагический синдром при циррозе печени

И.А. Куркина, О.С. Волкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

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

Hemorrhagic syndrome at liver cirrhosis

*I.A. Kurkina, O.S. Volkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin**State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of health and social development*

Цель обзора. Осветить различные взгляды на геморрагические осложнения у пациентов с циррозом печени (ЦП), связь подобных осложнений с нарушениями системы гемостаза.

Основные положения. Физиология системы гемостаза тесно связана с функцией печени, потому что паренхиматозные клетки вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем. Следовательно, хронические или острые заболевания указанного органа часто имеют глубокое воздействие на систему гемостаза. Кровотечения, возникающие при проведении инвазивных процедур у больных ЦП, кровотечения из варикозных вен пищевода, гематомы, геморрагическая пурпура, носовое кровотечение, кровотечение из десен, меноррагии являются актуальной клинической проблемой.

Лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза-фибринолиза у пациентов с ЦП претерпела за последнее десятилетие существенные изменения. Стандартные комплексные тесты гемостаза теряют свою диагностическую ценность у данной категории больных. Ведется активный поиск лабораторных методов, позволяющих оценить риск развития кровотечения у лиц, страдающих циррозом печени.

Стратегия в лечении геморрагических осложнений при ЦП направлена на проведение профилактических мероприятий в ожидании кровотечения и своевременное начало лечебных мероприятий в случае его возникновения. Основными принципа-

The aim of review. To demonstrate different points of view on hemorrhagic complications in patients with liver cirrhosis (LC), relation of these complications to disorders of hemostatic system.

Key points. Physiology of hemostatic system is intimately related to liver function because parenchymatous cells produce the majority of coagulating and fibrinolytic systems factors. Hence, chronic or acute diseases of this organ frequently have profound effect the system of hemostasis. Bleeding developing at invasive procedures in LC patients, bleeding from varicose esophageal veins, hematomas, hemorrhagic purpura, nasal bleeding, odontorrhagia, menorrhagias are actual clinical problems.

Laboratory diagnostics of disorders in «hemostasis-fibrinolysis» system in patients with the LC underwent essential changes at the last decade. Standard complex tests for hemostasis lose their diagnostic value in this group of patients. Active search of the laboratory methods is conducted, allowing to estimate the risk of bleeding in liver cirrhosis patients.

Strategy in treatment of hemorrhagic complications in LC is directed on prevention of pending bleedings and well-timed onset of medical actions in the case of its development. Basic principles of therapy are: application of erythrocytes, plasma, platelets concentrate, recombinant factor VIIa, concentrates of prothrombin complex, desmopressin, antifibrinolytic drugs, thrombo- and erythropoietin, antibiotics. The relation to prescription of components of blood is cautious now, there are no definite indications to their application and criteria of efficacy.

Куркина Ирина Александровна — заведующая кабинетом трансфузионной терапии УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: kyrkinaia@rambler.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Kurkina Irina A. — head of transfusion therapy study, University clinical hospital N 2, State educational government-financed institution of higher professional education Sechenov First Moscow state medical university of the Russian federation Ministry of Health and Social Development. Contact information: kyrkinaia@rambler.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1

ми терапии являются: применение эритроцитов, плазмы, концентрата тромбоцитов, рекомбинантного фактора VIIa, концентратов протромбинового комплекса, десмопрессина, антифибринолитиков, тромбо- и эритропоэтина, антибиотиков. Отношение к назначению компонентов крови в настоящее время очень осторожное, отсутствуют четкие показания к их использованию и критерии эффективности.

Заключение. Проблема прогнозирования геморрагических осложнений у больных ЦП с помощью современных лабораторных тестов остается открытой. Отсутствует общепризнанная стратегия лечения и профилактики кровотечений у данной категории больных. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований для оценки значимости лабораторных тестов в прогнозировании кровотечений или тромбозов у больных с циррозами, для изучения эффективности использования современных концентратов факторов свертывания, для оценки применения ограничительной политики переливания компонентов крови.

Ключевые слова: цирроз печени, геморрагический синдром, кровотечение, аномальные коагуляционные тесты, инвазивные процедуры, компоненты крови, концентраты факторов свертывания.

Физиология системы гемостаза тесно связана с функцией печени, потому что паренхиматозные клетки вырабатывают большинство факторов свертывающей и фибринолитической систем. Кроме того, печень производит тромбопоэтин, который отвечает за продукцию тромбоцитов из мегакариоцитов. Следовательно, хронические или острые заболевания печени часто имеют глубокое воздействие на систему гемостаза [35].

В научной литературе рассматриваются различные аспекты нарушений системы гемостаза, связанных с хроническими заболеваниями печени, особое внимание уделяется пациентам с *циррозом печени* (ЦП). При печеночной недостаточности сбалансированное сокращение большинства про- и антикоагулянтных белков, производимых в печени, довольно долго не изменяет тромбиновые тесты. Однако компенсаторные способности системы свертывания крови заметно ослаблены болезнью печени. Это приводит, в конце концов, свертывающую систему к кровотечению или тромбозу [40]. Кровотечения, возникающие при проведении инвазивных процедур у больных ЦП, являются достаточно частым осложнением. Критерии оценки рисков развития кровотечений при проведении таких процедур широко обсуждаются на разных уровнях [9].

Лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза-фибринолиза у больных ЦП претерпела ряд изменений, включая осторожное отношение в последние годы к диагностической ценности стандартных комплексных тестов гемостаза.

Conclusion. The problem of prediction of hemorrhagic complications in patients with LC by modern laboratory tests remains open. There is no conventional strategy of treatment and prophylaxis of bleedings for these patients. Carrying out of randomized controlled studies for evaluation of laboratory tests in prediction of bleedings or thromboses at patients with cirrhoses, for studying efficacy of modern concentrates of factors of coagulation, for assessment of restrictive policy of decantation of blood components is necessary.

Key words: liver cirrhosis, hemorrhagic syndrome, bleeding, abnormal coagulation tests, invasive procedures, components of blood, concentrates of factors of coagulation.

Стратегия лечения геморрагических осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом не ясна и требует дальнейших клинических исследований [21, 29].

Геморрагические осложнения у больных циррозом печени

У пациентов с декомпенсированным циррозом значительно ослаблены синтетические функции. Регулярно проводимые тесты коагуляции имеют у них выраженные отклонения [49]. Это привело к распространенному убеждению, что декомпенсированный цирроз является прототипом приобретенной геморрагической коагулопатии [8].

Снижение выработки факторов свертывания крови печеночными клетками играет ключевую роль в изменениях гемостаза при заболеваниях печени. Нарушение хрупкого равновесия факторов свертывания крови и инфекции ассоциируется с развитием коагулопатии и риском кровотечений [43].

Наиболее актуальной клинической проблемой у пациентов с ЦП является кровотечение из варикозных вен пищевода. Причиной такого кровотечения становятся местные сосудистые нарушения, а также повышение кровяного давления. Роль нарушенного гемостаза в развитии варикозного кровотечения вызывает сомнения [48]. Другие геморрагические осложнения, в том числе гематомы, геморрагическая пурпура, носовое кровотечение, кровотечение из десен, меноррагии и кровотечения, связанные с инвазивными процедурами,

могут быть обусловлены дефектами гемостаза [36].

Если *протромбиновое время* (ПВ) удлиняется более чем на 3 с от верхней границы нормы, инвазивные процедуры, такие как биопсия печени, спленопортография, чрескожная холангиография или хирургические вмешательства, связаны с повышенным риском кровотечения [23]. Однако в последние годы для многих авторов стало очевидным, что результаты исследований гемостаза периферической крови плохо коррелируют с реальной массивностью кровотечения и объемом кровопотери при выполнении биопсии, пункции, лапароскопии. Аномальное кровотечение после биопсии печени – это случайное событие, которое не может быть предсказано используемыми в настоящее время исследованиями свертывающей системы крови. Аномальные коагуляционные тесты также не коррелируют с развитием гематом мягких тканей, кровотечения из варикозно-расширенных вен и возникновением других кровотечений у больных ЦП [17, 28, 53, 54].

Прогнозирование риска кровотечения по результатам лабораторных тестов

Причинно-следственная связь между аномальными коагуляционными тестами и кровотечением у больных ЦП была многими принята, несмотря на то, что аномальные тесты слабо связаны со сроками и интенсивностью развившихся кровотечений [51]. Среди старейших тестов увеличение *времени кровотечения* (ВК) при циррозе использовалось для оценки первичного гемостаза и возможного нарушения сосудоуживающего ответа [33, 56]. Рост ВК связывают с 5-кратным увеличением риска снижения уровня гемоглобина после биопсии печени [14]. При этом время кровотечения не коррелирует с уменьшением объема кровотечения. Таким образом, поднимая вопрос о практической пользе теста [19], следует отметить, что обычные коагуляционные тесты, такие как ПВ и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), плохо ассоциируют с развитием кровотечений у пациентов с ЦП [20].

ПВ и *международное нормализованное отношение* (МНО), несмотря на отсутствие корреляции между обоими тестами, по-прежнему регулярно измеряются у таких больных для определения опасности развития у них кровотечения. Тесты генерации тромбина являются комплексными тестами свертываемости крови, которые показали свою перспективность в оценке риска кровотечения и тромбоза [22].

В качестве альтернативы стандартным коагуляционным тестам предложен анализ функциональной активности тромбоцитов, но она не полностью исследована у пациентов с заболеваниями печени

и ее значение в оценке риска кровотечения до сих пор не ясно. Пациенты с ЦП могут иметь отклонения в лабораторных тестах, отражающих изменения в первичном гемостазе, в том числе во времени кровотечения, количестве тромбоцитов, маркерах их активации. Однако некоторые исследования показали, что общепринятые диагностические тесты, такие как подсчет тромбоцитов, ВК, PFA-100, тромбоэластограмма, не являются клинически значимыми для стратификации риска кровотечения при циррозе. Более того, процедуры, используемые для увеличения числа тромбоцитов или модулирования их функции, потенциально могут принести вред. Следовательно, оптимальное управление геморрагическими осложнениями все еще является предметом обсуждения.

Из подробного анализа литературы очевидно, что низкий уровень тромбоцитов не обязательно должен рассматриваться как автоматический индекс повышенного риска кровотечения. И наоборот, осторожность следует соблюдать у больных с тяжелой тромбоцитопенией, коррекция которой рекомендуется в случае возникновения кровотечения, а также перед назначением инвазивных диагностических и терапевтических процедур [57].

Специальные тесты лизиса тромба или агрегации тромбоцитов являются потенциально полезными в некоторых клинических ситуациях, но их доступность ограничена. Делаются попытки продемонстрировать связь между инвазивными процедурами, проводимыми пациентам с ЦП, и кровотечениями из слизистых оболочек, для чего используется комплексная оценка, включающая определение ПВ и индекса фибринолиза [15].

Тромбоэластография (ТЭГ) может применяться при лабораторной диагностике цирроза. Время образования и максимальная плотность сгустка – наиболее важные параметры для прогноза риска кровотечения у этой категории больных [50]. Новые версии ТЭГ с дальнейшей ее автоматизацией способны выполнять исследования в цитратной и рекальцифицированной крови в течение 3 ч после ее взятия, что существенно повышает практическую значимость теста [39].

У пациентов с ЦП обнаруживаются противоречивые патологические симптомы, связанные с клиническими проявлениями нарушения функции тромбоцитов, что нуждается в обсуждении. Цирроз печени характеризуется повышением выработки изопростана, индекса окислительного стресса *in vivo*, который, как известно, связан с *никотинамидадениндинуклеотид фосфатом* (NADPH)-2 – NOX-2, генерирующей окислительный стресс и вызывающей активацию тромбоцитов. Предоставлены свидетельства того, что при ЦП повышена выработка изопростана тромбоцитов, что может приводить к активации последних [11].

Ряд авторов считает, что определение *комплексного фибринолитического потенциала*

(GFC) отражает истинный фибринолитический потенциал тех пациентов с ЦП, у которых отмечается гиперфибринолиз и в результате склонность к кровотечениям и кровоизлияниям [10].

Оценка уровня *тканевого фактора* (TF) — одного из белков, участвующих в процессах гемостаза и воспаления, рассматривается как возможность прогнозирования кровотечений. Активация моноцитов и тромбоцитов сопровождается увеличением моноцитарного TF при циррозе печени [42]. Дефицит *тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза* (ТАFI) при ЦП ассоциируется с активацией фибринолиза. Кроме того, ТАFI, но не время фибринолиза, является важным прогностическим фактором выживания, и, таким образом, анализ ТАFI может оказаться полезным для выбора кандидатов для трансплантации печени [24]. Предложен новый тест для выявления дисбаланса прокоагулянтной и антикоагулянтной активности, возникающего у пациентов с ЦП за счет повышения уровня фактора VIII и снижения уровня протеина С [52].

Профилактика кровотечений

Общепринятая стратегия при кровотечениях у больных циррозом печени может быть разделена на профилактическую (терапия «ожидаемого кровотечения») и выжидательную (подразумевающую начало лечебных мероприятий при его возникновении). Неотъемлемой клинической проблемой при обоих подходах, особенно при профилактическом, является неадекватность обычных лабораторных тестов для оценки риска кровотечения. Проведение лечебных мероприятий на основании произвольных целевых показателей может привести к задержке оказания помощи и увеличивает опасность побочных реакций на компоненты крови и даже риск развития кровотечений (повышение портального давления при переливании плазмы).

Несмотря на отсутствие достоверности стандартных тестов коагуляции при оценке относительного риска кровотечения, более половины опрошенных участников Coagulation in Liver Disease Symposium (Charlottesville, VA, 10. 2005 г.) указали, что они будут применять профилактическую стратегию при биопсии печени, если МНО >1,5, и 81% из них перед процедурой станут использовать трансфузии тромбоцитов, чтобы поднять их уровень более 30 000/мм³.

Большинство авторов считает, что почечная недостаточность у пациентов с ЦП связана с большим риском кровотечения. Профилактически *свежезамороженную плазму* (СЗП), тромбоциты или другие компоненты крови в условиях диализа применяют с той же частотой, что и при биопсии печени. Интересно, что при проведении лапароцентеза около 50% опрошенных отметили, что они либо

никогда не проводят профилактику кровотечений, либо используют ее только, если МНО >2,5. Для торакоцентеза ответы были даже более разнородными. Порогом использования профилактической стратегии при проведении инвазивных процедур у пациентов с ЦП более 55% ответивших на вопросы назвали МНО >1,5 и число тромбоцитов <50 000/мм³ [22]. Почти половина респондентов считает, что реакции, связанные с профилактическим переливанием компонентов крови, довольно распространенное явление. Побочные эффекты, такие как TRALI (трансфузионно-обусловленное острое повреждение легких), могут оказаться критическими для этих больных [39].

Лечение

В развитии геморрагических диатезов у пациентов с заболеваниями печени, помимо существенных изменений плазменно-тромбоцитарного гемостаза, важную роль играют портальная гипертензия, дисфункция эндотелия (снижение тонуса сосудов), бактериальные инфекции и почечная недостаточность. Снижение портальной гипертензии, восстановление тонуса сосудов, борьбу с инфекцией и улучшение функции почек следует рассматривать как минимально необходимые дополнительные меры в лечении активного кровотечения и профилактике риска кровотечений. При этом следует избегать чрезмерного увеличения *объема циркулирующей крови* (ОЦК), что может усугубить портальную гипертензию.

Основные принципы терапии кровотечений в настоящее время включают использование концентрата эритроцитов, тромбоцитов, плазмы, рекомбинантного фактора VIIa, десмопрессина, антифибринолитиков, тромбопоэтина, антибиотиков [45].

Назначение витамина К при его дефиците, связанном с холестазом, гипотрофией или антибактериальной терапией, полезно в случаях увеличения протромбинового времени [13]. Для устранения указанного дефицита у пациентов с декомпенсированным ЦП достаточно 10 мг витамина К в виде инъекций в течение 3 дней. Пероральный его прием не дает эффекта [49].

Использование новых гемостатических препаратов должно быть адаптировано к клинической ситуации и по возможности определяться конкретными нарушениями свертывания крови (например, тромбоцитопения, гипофибриногенемия, гиперфибринолиз).

Применение рекомбинантного активированного фактора VII (rFVIIa) помогает во всех случаях добиться быстрой коррекции ПВ, позволяя безопасно выполнять инвазивные процедуры или эффективно проводить коррекцию кровотечения [55]. Преимущество данного средства заключается в увеличении физиологического «тром-

бинового взрыва» на фоне сосудистых нарушений, повышении активации тромбоцитов при тромбоцитопении и почечной недостаточности и в отсутствии резкого увеличения ОЦК [12, 26, 46]. Разовые дозы уменьшают время свертывания крови без изменения времени лизиса сгустка. Период полувыведения составляет около 2 ч, а продолжительность эффекта — около 3–4 ч и более в зависимости от дозы. Назначение препарата сдерживается высокой стоимостью и потенциальным риском серьезных тромботических осложнений — от 1 до 2% [34].

Эффективность лечебных средств (в частности, плазмы или rFVIIa) при проведении конкретной процедуры зависит от оценки относительного риска кровотечения, стоимости и риска использования препарата, простоты применения, а также от результатов лечения либо предупреждения кровотечения. Существующая практика демонстрирует, что у пациентов, перенесших биопсию печени с развившимся кровотечением, использование новых и существенно более дорогих препаратов, таких как rFVIIa, надежнее и в целом дешевле, чем обычное переливание СЗП на основе профилактической стратегии [27].

Десмопрессин (DDAVP, 1-deamino-8-D-аргинин вазопрессин) является аналогом антидиуретического гормона вазопрессина, который увеличивает эндогенную секрецию фактора Виллебранда (ФВ) и FVIII. Десмопрессин применяют в качестве профилактического средства при значительном удлинении времени кровотечения у пациентов с ЦП перед проведением инвазивных процедур [13]. Интраназальное применение препарата оказалось столь же эффективным, как переливание компонентов крови для достижения гемостаза у больных циррозом с умеренной коагулопатией, получавших стоматологическую помощь. Использование десмопрессина было гораздо удобнее, дешевле, безопаснее и хорошо переносилось больными [18]. DDAVP может применяться для сокращения времени кровотечения в течение, по крайней мере, 24 ч без побочных гемодинамических эффектов [37]. К сожалению, нет достаточных данных о результатах применения десмопрессина при кровотечениях из варикозно-расширенных вен, возникающих у больных циррозом [8].

У пациентов с декомпенсированным ЦП имеется риск фатальных осложнений, связанных с гиперфибринолизом. Антифибринолитические препараты, такие как ϵ -аминокапроновая кислота и транексамовая кислота, являются производными лизина, который ингибирует плазмин, что косвенно ведет к снижению фибринолиза. Эти препараты играют достаточно важную роль в лечении гиперфибринолиза (а также применяются местно при кровотечении после удаления зубов). Однако их использование несет риск развития тромботических осложнений [25]. В различных исследовани-

ях показано, что аprotинин и транексамовая кислота уменьшают кровопотерю при трансплантации печени, но до настоящего времени нет *рандомизированных контролируемых исследований* (РКИ) по применению антифибринолитиков при выполнении других инвазивных процедур [16, 44].

У больных ЦП имеется комплекс нарушений гемостаза, включая тромбоцитопению и аномальное время кровотечения. Эритропоэтин является основным стимулятором для производства эритроцитов, он индуцирует также выработку мегакариоцитов. Его применение позволило значительно увеличить количество тромбоцитов и их реактивность у пациентов с алкогольным ЦП [30]. Эффективность тромбопоэтина и интерлейкина-11 у пациентов с тромбоцитопенией при хронических заболеваниях печени в настоящее время исследуется [13]. Использование в терапии геморрагических осложнений у пациентов с патологией печени *концентрата протромбинового комплекса* (КПК) ограничено из-за высокого риска тромботических осложнений [13]. Рандомизированных контролируемых исследований по применению КПК в ходе инвазивных процедур у пациентов с ЦП не проводилось. Опыт показывает, что его использование может оказаться эффективным [38]. Необходимы РКИ для выяснения вероятности тромбообразования при применении перечисленных препаратов [32].

Осложнения заболеваний печени могут усугубить коагулопатию и таким образом способствовать развитию кровотечений. Бактериальные инфекции, распространенные у пациентов с ЦП, связаны с риском повышенной кровоточивости и являются важной причиной смертельных исходов [58]. До двух третей пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями имели бактериальную инфекцию, и профилактическое введение им антибиотиков рекомендовалось для уменьшения опасности кровотечения [31].

Сегодня является очевидной необходимостью в целом переоценить традиционные меры профилактики кровотечений как с точки зрения оправданности их клинического применения, так и в связи с экономической эффективностью их использования.

Применение компонентов крови

Использование компонентов крови (тромбоцитов, плазмы и криопреципитата) должно быть минимизировано с учетом их неопределенной эффективности, существенного увеличения ОЦК, риска заражения и возрастания расходов на лечение (включая скрытые расходы, например на заготовку и скрининг гемокомпонентов, проведение предтрансфузионных тестов, контроль трансфузии, профилактику побочных эффектов, таких как TRALI). Ограничительная политика переливания

компонентов крови способствует снижению центрального венозного давления. Несмотря на то, что продукты крови безопасны в плане передачи вирусов, трансфузионные реакции, хотя и редко, могут произойти [7].

Помимо риска осложнений и увеличения расходов при переливании компонентов крови, спорным остается сама концепция профилактической коррекции гемостаза у больных циррозом печени. Во-первых, эффективность применения СЗП и концентрата тромбоцитов для предупреждения кровотечения никем не была продемонстрирована [47]. Во-вторых, полная нормализация измененных лабораторных показателей у этой группы больных редко достигается путем применения СЗП и концентрата тромбоцитов [41, 59]. Переливание СЗП в обычных терапевтических дозах (2–4 единицы) редко устраняет явления коагулопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени. Использование больших объемов (6 и более единиц) может быть эффективнее, но редко практикуется [6, 59].

Некоторые авторы считают, что применение у больных тяжелыми коагулопатиями и гипофибриногемией криопреципитата для борьбы с геморрагическими проявлениями является идеальным [13]. При гипофибриногемии (<10 мг/дл) требуется коррекция криопреципитатом до достижения нормального уровня фибриногена [8].

Целевой уровень тромбоцитов пока плохо определен, но он особенно важен, учитывая двойной эффект тромбоцитов, являющихся как участниками первичного гемостаза (образование тромба), так и основным источником фосфолипидов, которые приводят к генерации «тромбинового взрыва». Трансфузии концентрата тромбоцитов необходимо назначать пациентам с тромбоцитопенией <50 000/мм³, сопровождаемой активным кровотечением, или перед проведением инвазивных процедур. Целевой показатель числа тромбоцитов должен быть 70 000/мм³. Такие трансфузии приводят к кратковременному увеличению их числа [8, 13].

Заключение

Снижение выработки факторов свертывания крови печеночными клетками играет ключевую роль в изменениях гемостаза при заболеваниях печени. Геморрагические диатезы являются распространенным проявлением расстройств гемостаза у больных ЦП и ассоциируются с развитием коагулопатии и риском кровотечений.

Оценка опасности кровотечения, основанная на обычных тестах коагуляции, в настоящее время не может считаться достаточной. В ряде исследований показано, что общепринятые диагностические тесты, такие как подсчет тромбоцитов, время кровотечения, PFA-100, тромбоэластограмма, не являются клинически значимыми для стратификации риска кровотечения у пациентов с ЦП. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований для определения значимости современных лабораторных тестов в прогнозировании кровотечений или тромбозов у данной категории больных. Такие исследования могут включать различные комбинации тестов: определение комплексного фибринолитического потенциала, новые версии тромбоэластограммы, анализ функциональной активности тромбоцитов, оценка уровня тканевого фактора, анализ тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза, тест для выявления дисбаланса прокоагулянтной и антикоагулянтной активности за счет повышения уровня фактора VIII, снижения уровня протеина С и ряд других.

Стратегия терапии геморрагических осложнений у больных ЦП претерпевает изменения, связанные с выработкой ограничительной политики по применению компонентов крови. Требуется дальнейшее изучение эффективности использования современных концентратов факторов свертывания, тромбопоэтина, эритропоэтина и интерлейкина-11 для оценки применения подобной политики. Нужны новые критерии показаний к гемотрансфузиям и оценки их эффективности.

Общепринятой является тактика профилактического введения антибиотиков для уменьшения риска кровотечения у пациентов с циррозом печени, особенно имевших желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Изд. Дом «М-Вести», 2002. – С. 84–85.
1. Liver and biliary tract diseases: Manual for doctors / ed. V.T. Ivashkin. – M.: Publishing house «M-Vesti», 2002. – P. 84–85.
2. Буланова Е.Л., Буланов А.Ю., Гацולהва Д.С. Тромбоэластография как метод обследования гемостаза у пациента с циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 5. – С. 41–51.
2. *Bulanova Ye.L., Bulanov A.Yu., Gatsolayeva D.S.* Thromboelastography as a method of investigation of hemostasis in patient with liver cirrhosis // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 5. – P. 41–51.
3. Герман Е.Н., Маевская М.В., Андрейцева О.И. и др. Возможности лечения терминальных стадий заболевания печени в исходе хронической инфекции вирусом гепатита С в условиях дефицита донорских органов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 2. – С. 14–21.

3. *German Ye.N., Maevskaya M.V., Andreytseva O.I., et al.*. Potential of treatment of end-stage liver disease in outcome of persistent infection of hepatitis C virus at deficiency of donor organs // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 2. – P. 14–21.
4. *Ильченко Л.Ю., Решетняк В.И.* Клинико-лабораторные критерии диагностики первичного билиарного цирроза и современная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – Т. 21, № 6. – С. 82–85.
4. *Ильченко Л.Ю., Решетняк В.И.* Clinical and laboratory criteria of diagnostics of primary biliary cirrhosis and modern treatment // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2011. – Vol. 21, N 6. – P. 82–85.
5. *Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 1–10.
5. *Maevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.* Algorithm of management for alcohol-induced liver disease // Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. – 2007. – Vol. 17, N 6. – P. 1–10.
6. *Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH.* Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46 (8): 1279–85.
7. *Alter HJ, Klein HG.* The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008; 112 (7): 2617–26.
8. *Amarapurkar Pooja D, Amarapurkar Deepak N.* Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011, Article ID 695470, 5 pages, 2011. doi:10.4061/2011/695470.
9. *AuBuchan JP.* Meeting transfusion safety expectations. *Ann Intern Med* 2005; 143: 537–8.
10. *Aytac S, Turkay C, Bavbek N, Kosar A.* Hemostasis and global fibrinolytic capacity in chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18 (7): 623–6.
11. *Basili S, Raparelli V, Riggio O, et al.* NADPH oxidase-mediated platelet isoprostane over-production in cirrhotic patients: implication for platelet activation. *Liver Int* 2011; 31 (10): 1533–40.
12. *Bernstein DE, Jeffers L, Erhardtson E, et al.* Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients: A preliminary study. *Gastroenterology* 1997; 113: 1930–7.
13. *Blonski W, Siropaidis T, Reddy KR.* Coagulopathy in liver disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007; 10 (6): 464–73.
14. *Boberg KM, Brosstad F, Egeland T, et al.* Is a prolonged bleeding time associated with an increased risk of hemorrhage after liver biopsy? *Thromb Haemost* 1999; 81: 378–81.
15. *Boks AL, Brommer EJP, Schalm SW, Van Vliet HHD.* Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to hemorrhage. *Hepatology* 1986; 6: 79–86.
16. *Boylan JF, Klinck JR, Sandler AN, et al.* Tranexamic acid reduces blood loss, transfusion requirements, and coagulation factor use in primary orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1996; 85 (5): 1043–8.
17. *Caldwell SH, Chang C, Macik BG.* Recombinant activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: A break with tradition in need of controlled trials. *Hepatology* 2004; 39: 592–8.
18. *Carmen MSt, Andre HM, Advemi L, et al.* Intranasal desmopressin versus blood transfusion in cirrhotic patients with coagulopathy undergoing dental extraction: a randomized controlled trial. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68 (1): 138–43.
19. *De Franchis R, Arcidiacono PG, Carpinelli L, et al.* Randomized controlled trial of desmopressin plus terlipressin vs. terlipressin alone for the treatment of acute variceal hemorrhage in cirrhotic patients: a multicenter, double-blind study. *New Italian Endoscopic Club. Hepatology* 1993; 18: 1102–7.
20. *Ewe K.* Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 388–93.
21. *Francis JL, Armstrong DJ.* Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J Clin Pathol* 1982; 35: 667–72.
22. *Gatt A, Riddell A, Calvaruso V, et al.* Enhanced thrombin generation in patients with cirrhosis-induced coagulopathy. *Thromb Haemost* 2010; 8 (9): 1994–2000.
23. *Grant A, Neuberger J.* Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999; 43 (suppl 4): IV1–IV11.
24. *Gresele P, Binetti BM, Branca G, et al.* TAFI deficiency in liver cirrhosis: relation with plasma fibrinolysis and survival. *Thromb Res* 2008; 121 (6): 763–8.
25. *Gunawan B, Runyon B.* The efficacy and safety of epsilon-aminocaproic acid treatment in patients with cirrhosis and hyperfibrinolysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (1): 115–20.
26. *Hendriks HG, Meijer K, de Wolf J, et al.* Effects of recombinant activated factor VII on coagulation measured by thromboelastography in liver transplantation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 309–13.
27. *Hernandez AJ, Northup PG.* Factor VII versus FFP for bleeding after liver biopsy: A cost-effectiveness evaluation (Submitted).
28. *Hoffman M, Monroe DM, 3rd.* A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958–65.
29. *Hollestelle MJ, Geertzen HGM, Straatsburg IH, et al.* Factor VIII expression in liver disease. *Thromb Haemost* 2004; 91: 267–75.
30. *Homoncik M, Jilma-Stohlavetz P, Schmid M, et al.* Erythropoietin increases platelet reactivity and platelet counts in patients with alcoholic liver cirrhosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (4): 437–43.
31. *Hou MC, Lin HC, Liu TT, et al.* Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39 (3): 746–53.
32. *Kohler M.* Thrombogenicity of prothrombin complex concentrates. *Thromb Res* 1999; 95 (4) suppl 1: 13–17.
33. *Laffi G, Marra F.* Complications of cirrhosis: Is the endothelium guilty? *J Hepatol* 1999; 30: 532–5.
34. *Levi M, Peters M, Buller HR.* Efficacy and safety of recombinant factor VIIa for treatment of severe bleeding: A systematic review. *Crit Care Med* 2005; 33: 883–90.
35. *Lisman T, Leebeek FWG, de Groot PG.* Haemostatic abnormalities in patients with liver disease. *J Hepatol* 2002; 37 (2): 280–7.
36. *Lisman T, Porte RJ.* Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116 (6): 878–85.
37. *López P, Otaño JC, Alvarez D, et al.* Hemostatic and hemodynamic effects of vasopressin analogue DDAVP in patients with cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 1997; 27 (2): 59–62.
38. *Lorenz R, Kienast J, Otto U, et al.* Efficacy and safety of a prothrombin complex concentrate with two virus-inactivation steps in patients with severe liver damage. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15 (1): 15–20.
39. *Mancuso A, Fung K, Cox D, et al.* Assessment of blood coagulation in severe liver disease using thromboelastography: use of citrate storage versus native blood. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 211–6.
40. *Monroe DM, Hoffman M.* The coagulation cascade in cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2009; 13 (1): 1–9.
41. *O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton MP, et al.* Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126 (1): 11–28.
42. *Panasiuk A, Zak J, Panasiuk B, Prokopowicz D.* *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18 (7): 739–44.
43. *Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M.* Coagulopathy in liver diseases. *Adv Med Sci.* 2010; 55 (1): 16–21.
44. *Porte RJ, Molenaar IQ, Begliomini B, et al.* Aprotinin and transfusion requirements in orthotopic

- liver transplantation: a multicenter randomised double-blind study. EMSALT Study Group. *Lancet* 2000; 355 (9212):1303–9.
45. *Prelipsean CC, Fierbinteanu-Braticevici C, Drug VL, et al.* Liver cirrhosis-procoagulant stasis. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2011; 115 (3): 678–85.
 46. *Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, et al.* Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia* 1998; 4:331–4.
 47. *Segal JB, Dzik WH.* Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45 (9): 1413–25.
 48. *Sharara AI, Rockey DC.* Gastroesophageal variceal hemorrhage. *N Engl J Med*; 2001; 345 (9): 669–81.
 49. *Sherlock S, Dooly J.* Haematology of liver disease // *Diseases of Liver and Biliary System* / Eds. *Sherlock S, Dooly J.* 10th ed. London, UK: Blackwell Science; 1997. 43–62.
 50. *Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al.* The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Tromb Res* 2009; 124 (1):132–6.
 51. *Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM.* Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med* 2010; 5 (1):7–12.
 52. *Tripodi A, Primignani M, Lemma L, et al.* Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method. *Hepatology* 2010; 52 (1):249–55.
 53. *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.
 54. *Trotter JF, Brimhall B, Arjal R, Phillips C.* Specific laboratory methodologies achieve higher model for end-stage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 995–1000.
 55. *Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Elefsiniotis I, et al.* Prophylactic and therapeutic use of recombinant activated factor VII in patients with cirrhosis and coagulation impairment. *Dig Liver Dis* 2007; 39 (5): 490–4.
 56. *Violi F, Basili S, Raparelli V, et al.* Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? *J Hepatol* 2011; 55 (6): 1415–27.
 57. *Violi F, Leo R, Vezza E, et al.* Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting abnormalities. C.A.L.C. Group. *Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. J Hepatol* 1994; 20: 531–6.
 58. *Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, et al.* Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (12): 2752–7.
 59. *Youssef WI, Salazar F, Dasarathy S, et al.* Role of fresh frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (6): 1391–4.