

А.С. Тугушев

**ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ И ТРОМБОЗ***Запорожский государственный медицинский университет***Ключові слова:** цирроз печінки, тромбоз, коагулопатія, антикоагулянти.**Ключевые слова:** цирроз печени, тромбоз, коагулопатия, антикоагулянты.**Key words:** liver cirrhosis, thrombosis, coagulopathy, the anticoagulants.

Узагальнено основні моменти тромбогенезу при цирозі печінки й первинному тромбозі; показано значення тромбозу в перебігу цирозу; дано оцінку змінам різних ланок гемостазу при цирозі, об'єктивності лабораторної діагностики й особливостям лікувальної тактики.

Обобщены основные моменты тромбогенеза при циррозе печени и первичном тромбозе; показано значение тромбоза в течении цирроза; дана оценка изменениям различных звеньев гемостаза при циррозе, объективности лабораторной диагностики и особенностям лечебной тактики.

The basic moments of thrombogenesis in liver cirrhosis and primary thrombosis are generalized; the role of thrombosis in the course of cirrhosis is shown; evaluation of changes of different links of hemostasis in cirrhosis as well as objectivity of laboratory diagnostics and special features of therapeutic tactics is given.

**Х**арактер нарушений системы коагуляции при циррозе печени (ЦП) сложен, часто непредсказуем и касается всех звеньев гемостаза – сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолиза. Общепринятым считается, что при циррозе возникает состояние гипокоагуляции (снижение гемокоагуляционного потенциала и увеличение фибринолитического) с повышенной склонностью к кровотечениям. Однако, ряд авторов публикаций не поддерживают этого мнения, а интерпретацию лабораторных показателей объясняют стандартной методологией, где недостаточно исследуются прокоагулянтная и антифибринолитическая системы гемостаза [13,28,32,45]. Многими исследователями установлено состояние гиперкоагуляции при циррозе печени, что является причиной внутри- и внепеченочных тромбозов, а также легочной эмболии, портопультмонарной гипертензии, гепаторенального синдрома и бактериального асцит-перитонита. Причиной же кровотечений при ЦП, в первую очередь из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, является не гипокоагуляция, как таковая, а разрыв вариксов вследствие характерных для ЦП гемодинамических нарушений и повышения портального давления [29,34].

Выделяют первичный тромбоз (воротной и печеночных вен, внутрпеченочных портальных и печеночных венул), развивающийся в сосудах изначально здоровой печени и тромбоз при циррозе печени. Имеется ли связь между первичными тромбозами и патологией печени, является ли тромбоз следствием декомпенсированного течения цирроза печени или же причиной его декомпенсации с развитием специфических осложнений – эти вопросы на сегодняшний день остаются нерешенными [47].

**Первичный тромбоз.** Тромбоз – это многофакторный процесс, в развитии которого участвуют местные и общие тромбогенные факторы. К местным относят онкологическую патологию брюшной полости; неспецифические (омфалит новорожденных, посткатетеризационный умбилицит, перитонит различной этиологии) и специфические

(туберкулезный лимфаденит, саркоидоз, шистосомоз и др.) воспалительные заболевания; цитомегаловирусный гепатит; травма брюшной полости; послеоперационные тромбозы (спленэктомия, портосистемное шунтирование и др.). Общие факторы включают врожденные и приобретенные нарушения свертывающей-противосвертывающей системы. К врожденным относят дефицит естественных ингибиторов (факторов) свертывания. К приобретенным – миелопролиферативные заболевания, антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов S и C, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, гипергомоцистеинемия, применение пероральных контрацептивов, беременность, действие некоторых токсических веществ, в том числе, лекарственных препаратов. У половины пациентов непосредственную причину тромбоза установить не удается, однако у большинства из них имеется различная сопутствующая патология как гипотиреоз, сахарный диабет, дерматомиозит, ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и др. [4,11,15,16,20,47]. При тромбозе воротной вены (ТВВ) местный фактор может быть идентифицирован приблизительно у 30% пациентов, общий – у 70%. При тромбозе печеночных вен (синдром Бадда-Киари) локальные причины остаются не идентифицированными более чем у 95% больных. Тромбогенные же заболевания найдены у 87% пациентов [20,21,23,30]. Хотя есть мнение, что внепеченочный тромбоз является вторичным по отношению к первичному поражению внутрпеченочной венозной системы [48]. Комбинация нескольких причин наблюдается более чем у 35-45% пациентов с первичным тромбозом. У 21% больных тромбоз воротной и печеночных вен сочетаются [16,20,39,40,47,48].

**Прогноз первичных тромбозов.** Снижение притока крови по воротной вене при ее тромбозе сопровождается усиленным артериальным притоком к печени, что в ряде случаев приводит к модулярной перестройке структуры печени, напоминающей фокальную узловую регенератор-



ную гиперплазию [2,47]. *Облитерация портальных венул* приводит к синусоидальной дилатации, неоангиогенезу (капилляризации) в пределах или по периферии портальных трактов, фиброзу портальных трактов, регенеративным изменениям в дольке по типу узловой трансформации. Эти гистоархитектурные изменения, возможно, связаны с увеличенным артериальным притоком в соответствующей области на фоне обструкции портальных венул [4,14,41,20]. На портограммах отмечается сужение мелких ветвей воротной вены и уменьшение их количества [4,31,47]. При этом желудочно-кишечное кровотечение, как и при портальной гипертензии цирротического генеза, является главным осложнением узловой регенеративной гиперплазии и портального склероза [21,47].

При облитерации печеночных вен морфологические изменения имеют сходные признаки при различных причинах постсинусоидальной портальной гипертензии – снижение портального и усиление артериального кровотока, чем объясняется развитие активной регенерации ткани печени в областях с повышенной артериальной перфузией, ведущее к крупноузловой трансформации. Узловая регенеративная гиперплазия, макрорегенеративные узелки, цирротическая трансформация являются общими для больных с длительным течением синдрома Бадда-Киари [3,4,10,20,48].

Экспериментально показано, что интоксикация  $CCl_4$  вызывает раннее развитие тромбоза с последующей облитерацией сосудов некротических областей и фиброзных септ [38]. Тяжесть поражения вирусным гепатитом связана с капиллярными тромбами, вероятно, вследствие индукции прокоагулянтных систем в активированных эндотелиальных клетках и макрофагах. Снижение содержания антитромбина, протеинов С и S, повышение фактора VIII у больных с вирусными гепатитами или жировым гепатозом неалкогольного генеза коррелирует с более тяжелой стадией фиброза и ускоренной прогрессией к циррозу. Гипергомоцистеинемия у тех же пациентов является одной из причин отрицательных результатов на противовирусное лечение [8,9,11,19,36]. Более агрессивное течение вирусного гепатита С связано с увеличенным риском развития тромбоза печеночных венул. У таких пациентов цирроз печени развивался, в среднем, через 18 лет; при отсутствии же тромботических осложнений среднее время развития цирроза составляет 40 лет [16,19,20,34,39]. Участие печени в первичной гипогаммаглобулинемии главным образом состоит в развитии узловой регенераторной гиперплазии, хронического холестаза и портальной гипертензии. Интрасинусоидальная лимфоцитарная инфильтрация, облитерация мелких ветвей воротной вены на уровне синусоидов в результате тромбоза и эпителиоидные гранулемы наблюдались у 90% больных с первичной гипогаммаглобулинемией [31].

**Тромбоз при ЦП.** Большинство пациентов с острыми проявлениями тромбоза воротной вены имели выраженный фиброз или цирроз печени [20,48]. Цирроз печени является одной из основных причин возникновения тромбоза воротной вены [10,20,47]. При этом, развитие тромбоза портальной вены является существенной вехой естествен-

ного течения цирроза печени, и связано с декомпенсацией печеночной функцией, асцитом и желудочно-пищеводным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. То есть, возникновение ТВВ у больных ЦП является неблагоприятным прогностическим фактором [25,49]. Распространенность тромбоза воротной вены увеличивается с прогрессированием ЦП, будучи менее 1% при компенсированной стадии и более 8-25% у кандидатов на трансплантацию печени [6,20,23,47,51].

Характерно, что у 8% больных синдромом Бадда-Киари, тромбоз печеночных вен развивается на фоне цирроза печени [4,20].

При морфологическом исследовании 61 цирротической печени, удаленной при трансплантации, интимный фиброз вследствие тромбоза был выявлен в интрапеченочных портальных и печеночных венах в 36% и 70% случаев соответственно. Поражение печеночных вен было очаговым и в значительной степени ограничивалось венами среднего калибра. Поражение портальных сосудов было более равномерно распространено по всей печени. Наблюдалась взаимосвязь тромбоза с региональными изменениями размеров цирротических узелков, рецидивными кровотечениями, асцитом или энцефалопатией в анамнезе. Предполагается, что внутripеченочный тромбоз имеет частое распространение при циррозе, эти тромбозы могли вызвать прогрессирование заболевания и способствовать развитию фатальных осложнений [7,10,14,20,22,47,49].

**Патогенез тромбоза при ЦП.** Можно выделить три основных патофизиологических механизма, влияющих на систему коагуляции при циррозе печени. Первый включает внепеченочные механизмы: бактериальная инфекция и эндотоксемия вследствие кишечной транслокации; почечная недостаточность, которая часто сопровождает цирроз печени; эндотелиальная дисфункция [43]. Эндотоксемия ингибирует функцию тромбоцитов повышением продукции оксида азота и простагличина, а также ингибирует коагуляцию генерированием эндогенных гепарин-подобных веществ, что способствует предрасположенности к кровотечениям. Однако эндотоксемия может и стимулировать коагуляционный каскад. Развитие почечной недостаточности при патологии печени может сместить гемостаз в сторону гипокоагуляции вследствие развития уремии. Эндотелиальная дисфункция является одной из причин нарушения регионарного кровообращения и микроциркуляции, которая может приводить к спазму сосудов, усиленным тромбообразованием и адгезии лейкоцитов к эндотелию (обсуждается роль таких маркеров, как фактор Вилленбранда и эндотелин-1) [1].

Кроме этого, гемостатический дисбаланс, как и при первичных тромбозах, может быть вызван врожденными и приобретенными дефектами про- и антикоагулянтной систем [29,42,44,45]. При целенаправленном обследовании больных ЦП процент выявления тромбогенных заболеваний значительно превышает таковой у пациентов без ЦП. Среди врожденных заболеваний наиболее часто встречаются дефицит факторов свертывания II и V; среди приобретенных – антифосфолипидный синдром, дефицит протеинов S, C,



антитромбина, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, болезнь Бехчета, миелопролиферативные заболевания и гипергомоцистеинемия. Однако даже у больных с компенсированным циррозом, основное тромбогенное заболевание трудно обнаружить из-за вторичных изменений в маркерных генах [23,47,51].

Третья группа механизмов связана с коагулопатией, непосредственно связанной с естественным течением цирроза печени. Механизмы нарушений свёртывания крови при этом очень сложны, так как одновременно возникают дефекты как в прокоагулянтной системе, так и в системе антикоагуляции.

#### **Нарушение первичного (тромбоцитарного) гемостаза.**

Пациенты с диффузными хроническими заболеваниями печени обычно имеют изменения количества и функции тромбоцитов, имеющее определенное значение в развитии геморрагических осложнений [25,29]. Важной причиной *тромбоцитопении* является повышенная секвестрация тромбоцитов в селезенке в результате спленомегалии, тесно связанной с портальной гипертензией. Альтернативными механизмами, объясняющими тромбоцитопению при ЦП, считают уменьшенную продукцию тромбопоетина большой печенью, сокращение времени полужизни тромбоцитов, возможно, связанное с аутоантителами, и продукцию дефектных тромбоцитов вследствие недостатка фолиевой кислоты или токсического влияния этанола на мегакарициты при алкогольном циррозе печени. Снижение тромбоцитов крови может быть также объяснено повышенным потреблением кровяных телец при ДВС-синдроме, однако присутствие этого синдрома у больных с циррозом спорно [29]. Патологические *изменения функции тромбоцитов* могут быть результатом приобретенного дефекта развития тромбоцитов, нарушения трансмембранной трансдукция сигнала, уменьшения уровня арахидоновой кислоты, требуемой для продукции мембранами тромбоксана  $A_2$ , а также снижения количества функциональных рецепторов тромбоцитов вследствие протеолиза. Кроме того, присутствие патологического липопротеина высокой плотности, сниженный гематокрит и тромбоцитопения могут изменить функцию тромбоцитов в естественных условиях. При нормализации количества тромбоцитов и гематокрита все вышеперечисленные функциональные нарушения тромбоцитов при циррозе печени не имеют существенного значения. Подтверждением этому является отсутствие отличий донорских тромбоцитов от тромбоцитов реципиента при отсутствии тромбоцитопении и нормальном гематокрите [29,46]. Наконец, увеличенная продукция двух важных эндотелий-продуцирующих ингибиторов тромбоцитов, оксида азота и простациклина, могут способствовать патологическим изменениям свойств тромбоцитов [29].

*Компенсаторным* механизмом при тромбоцитопении является существенное увеличение уровня фактора Вилленбранда (основного белка, отвечающего за адгезию тромбоцитов), прокоагулянтных белков и снижение ингибиторов фибринолиза и антикоагулянтных белков. Было показано более чем десятикратное увеличение концентрации фак-

тора Вилленбранда при циррозе печени, что, по крайней мере, частично может компенсировать снижение количества тромбоцитов с возможным нарушением их функций [25,27,29]. Хотя время кровотечения, характеризующее тромбоцитарный гемостаз, при циррозе печени может удлиниться, это не обязательно коррелирует с геморрагическими осложнениями [29]. Клинические данные вызывают определенные сомнения значимости тромбоцитопении при кровотечениях. Следовательно, и стандартные диагностические тесты, характеризующие первичный гемостаз, являются субъективными в качестве прогноза развития кровотечений у больных с заболеваниями печени [25].

**Нарушение вторичного гемостаза (системы коагуляции).** Гепатоцит является основным местом синтеза всех белков свёртывающей системы, как прокоагулянтов (за исключением фактора Вилленбранда и фактора VIII), так и ингибиторов свертывания (антитромбин III, белки C, S,  $\alpha_2$ -макрглобулин,  $\alpha$ -антитрипсин и др.). При печеночной недостаточности количество этих белков в различной пропорции снижается. Поэтому в настоящее время не рекомендуется в рутинной лабораторной практике использовать общепринятые тесты оценки гемостаза. Они не отражают истинного состояния про-антикоагулянтной системы и не могут быть адекватно интерпретированы. Так, например, удлинение протромбинового времени (снижение протромбинового индекса), являющееся одним из неблагоприятных прогностических факторов течения ЦП, не учитывает возможное снижение ингибиторов коагуляции у этих же больных. В результате интегральный гемостаз может оставаться нормальным вследствие уравнивания дефицита прокоагулянтов дефицитом антикоагулянтов, а угроза геморрагических осложнений преувеличенной [29,45]. В клинической практике снижение геомокоагуляционного потенциала может быть интерпретировано как первичный дефект только тогда, когда показатели антикоагулянтной системы находятся в пределах нормы [6,20,30,47].

И наоборот, гемодилуция и гиперспленизм (как следствия портальной гипертензии при ЦП), уменьшая периферические индексы клеток крови, могут маскировать периферические особенности крови при различных тромбогенных состояниях. Поэтому пациентов с циррозом печени и почти нормальными параметрами коагуляции некоторые авторы относят в специфическую группу риска возникновения тромбогенных осложнений и рекомендуют регулярное проведение ультразвуковой доплерографии печеночных сосудов [23,34,47,49].

**Нарушение фибринолиза.** Все белки, вовлеченные в фибринолиз, за исключением активатора профибринолизина и ингибитора активатора профибринолизина-1, также синтезируются печенью и при острых и хронических повреждениях печени отмечается снижение их уровня. Однако содержание в плазме активатора профибринолизина остается нормальным в связи с увеличенным синтезом его эндотелием и/или уменьшенным клиренсом большой печенью. Уровень ингибитора активатора профибринолизина-1 также компенсаторно увеличивается, но в меньшей степени.



Результатирующим влиянием этих изменений при компенсированной патологии печени было классически описано как гиперфибринолиз. Хотя ряд исследователей считают, что гиперфибринолиз при циррозе печени является вторичным и возникает как следствие тромбозов, тромбоземболий или ДВС-синдрома. Тем более, что при нарастании печеночной недостаточности дисбаланс про- и антиактиваторов фибринолиза сдвигается в сторону гипофибринолиза [29]. Таким образом, на сегодняшний день вопросы о характере изменения системы фибринолиза при ЦП, связи их с геморрагическими осложнениями остаются открытыми, требующими более глубокого изучения [17,29].

**ДВС-синдром.** ДВС-синдром – это неспецифический патологический процесс, характеризующийся интенсивной активацией системы коагуляции, тромбоцитарного гемостаза, фибринолиза, калликреин-кининовой и других плазменных протеолических систем; повсеместным внутрисосудистым свертыванием крови и агрегацией тромбоцитов и эритроцитов с образованием множества микросгустков и блокадой кровообращения в органах; развитием глубоких циркуляторных расстройств, гипоксией тканей, нарушением функции органов (почек, печени, мозга, легких, сердца и др.), тромбогеморрагиями, гемокоагуляционным шоком, ацидозом; коагулопатией потребления с развитием неконтролируемых профузных кровотечений вплоть до полной несвертываемости крови. Вопрос о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови у больных с циррозом печени, хроническим гепатитом и острым гепатитом остается предметом дискуссий. Результаты исследования тромбин-антитромбиновых комплексов, растворимого фибрина, продуктов деградации фибрина и фибриногена позволяют предположить, что ДВС-синдром легкой степени участвует в патогенезе коагулопатии у некоторых больных с диффузными заболеваниями печени. К стимулирующим его механизмам относятся нарушение выведения активированных факторов свертывания и эндотоксемия. Независимо от исходного состояния больных циррозом печени, имеется большой риск развития развернутого ДВС-синдрома по сравнению с больными с нормальной функцией печени, особенно при наличии эндотоксикоза и артериальной гипотензии. При исследовании асцитической жидкости у декомпенсированных больных определяются мономеры фибрина, продукты его распада и небольшое количество фибриногена, что указывает на активный внутрибрюшинный процесс свертывания. При перитонеовенозном шунтировании, внутривенной инфузии асцитической жидкости фибринолиз, вызванный наличием активаторов плазминогена, обуславливает коагулопатию с соответствующими осложнениями, подтверждающими присутствие ДВС-синдрома [4,20,29].

**Лечебная тактика.** Обычно используемые за рубежом фармацевтические препараты для коррекции коагулопатии у пациентов с болезнью печени и геморрагическими осложнениями включают вазопрессин, антифибринолитики (aprotinin,  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота) и рекомбинантный фактор VIIa. Хотя вазопрессин до сих пор широко используется

при удлинении времени кровотечения, клиническая его эффективность у больных ЦП не доказана. Отношение риска/пользы аprotинина ( $\epsilon$ -АКК) также подвергается сомнению. Роль рекомбинантного фактора VIIa для лечения геморрагического синдрома при циррозе печени также остается неясной [29]. При удлинении протромбинового времени в настоящее время часто назначается *свежесзамороженная плазма*. Однако эффективность ее использования при ЦП ставится под сомнение. К тому же отмечается, что введение свежесзамороженной плазмы при ЦП имеет непредсказуемый эффект и не всегда приводит к нормализации протромбинового времени. Кроме того, переливание плазмы может сопровождаться побочными эффектами, такими как повышение ОЦК и увеличение портальной гипертензии, риск инфекционных осложнений и риск развития острого отека легких. Поэтому, согласно последним руководствам по переливанию крови и кровезаменителей, увеличение протромбинового времени у больных с патологией печени не является показанием к профилактическому переливанию свежесзамороженной плазмы [29,50]. Повышение протромбинового времени может быть также скорректировано переливанием *тромбоцитарного концентрата*. Однако, как и при использовании свежесзамороженной плазмы, клиническая значимость нормализации протромбинового времени при этом остается под вопросом [29].

Таким образом, в виду появившихся сомнений относительно причин геморрагических осложнений при циррозе печени лечебная тактика должна быть направлена, в первую очередь, не на нормализацию лабораторных тестов, а на устранение других патогенетических механизмов, имеющих место при ЦП, к которым можно отнести и тромбоз [29,48,49].

#### **Антикоагулянтная терапия.**

**При первичном тромбозе.** Многочисленные проспективные исследования показали эффективность антикоагулянтной терапии при первичных тромбозах печени. Лечение антикоагулянтами значительно уменьшило риск текущего тромбоза, не увеличивая риск кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [7]. Фактически, риск кровотечения из ВРВ имел тенденцию к снижению при иницировании антикоагулянтной терапии. Серьезность кровотечения не зависела от того, применялись ли антикоагулянты или нет. И не было летальных случаев от кровотечений, напрямую связанных с приемом антикоагулянтов [18,20,33,35]. «Большой варикоз» или наличие желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе не служат противопоказанием для назначения длительной антикоагулянтной терапии при условии адекватно проведенной коррекции гемодинамических нарушений и портальной гипертензии [37,47,48].

**При циррозе печени.** Как указывалось выше, нерешенными остаются вопросы, является ли тромбоз первичным заболеванием, способствующим ускоренному фиброзу и циррозу, осложнением декомпенсации заболевания или же причиной декомпенсации. При этом антикоагулянтная терапия, вероятно, могла бы быть эффективной как в



плане профилактики развития цирроза, так и лечения его осложнений [6,30]. Высокий риск развития тромбозов при циррозе, возможная потребность в трансплантации печени, частая ассоциация с тромбогенными заболеваниями делают обоснованным проведение антикоагуляционной терапии у больных с ЦП, но опасность кровотечений диктует необходимость предварительной коррекции синдрома портальной гипертензии [20,47]. Данных относительно практического использования антикоагулянтов при ЦП недостаточно и ограничены они опытом у пациентов с тромбозом воротной вены. Авторы полагают, что у больных с компенсированным циррозом печени развитие тромбоза воротной вены нельзя считать простым его следствием. Поэтому обследование и лечение таких пациентов должно быть таким же, как и у пациентов с ТВВ без цирроза [47].

При наличии у больных хроническими гепатитами тромбогенных состояний, в перспективе может возникнуть вопрос о целесообразности профилактического назначения антикоагулянтной терапии (экспериментально показано, что длительное применение низкомолекулярных гепаринов может подавить печеночный фиброз, вызванный введением четыреххлористого углерода) [5,24,26,47]. При этом необходима улучшенная диагностика основных тромбогенных заболеваний, совершенствование методологии антикоагулянтной терапии и подбора соответствующих лекарственных препаратов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С. Эндотелиальная дисфункция в хирургии / В.С. Савельев, В.А. Петухов // *Consilium-medicum, Хирургия.* – 2008. – №1.
2. Шипулин В.П. Цироз печінки: питання терапії / В.П. Шипулін // Лікарська справа. – 2007. – №1-2. – С. 36-40.
3. Доминик Вала. Сосудистые поражения печени / Вала Доминик // РЖГП. – 2001. – №4. – С. 67-69.
4. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство / Ш.Шерлок, Дж.Дули / Пер. с англ.; Под редакцией З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЕОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
5. Abe W. Low molecular weight heparin prevents hepatic fibrogenesis caused by carbon tetrachloride in the rat / Abe W., Ikejima K., Lang T. et al. // *J Hepatology.* – 2007. – Vol.46 (2). – P.286-294.
6. Amitrano L. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / Amitrano L., Guardascione M.A., Brancaccio V. et al. // *J Hepatology.* – 2004. – Vol. 40 (3). – P. 736-741.
7. Amitrano L. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses / Amitrano L., Guardascione M.A., Scaglione M. et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P.1-7.
8. Anstee Q.M. Parenchymal Extinction: Coagulation and Hepatic Fibrogenesis / Anstee Q.M., Wright M., Goldin R. et al. // *Clinics in Liver Disease.* – 2009. – Vol.13 (1). – P. 117-126.
9. Assy N. Association between thrombotic risk factors and extent of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases / Assy N., Bekirov I., Mejritsky Y. et al. // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol 11. – P. 5834-5839.
10. Bittencourt P.L. Portal Vein Thrombosis and Budd–Chiari Syndrome / Bittencourt P.L., Couto C.A., Ribeiro D.D. // *Clinics in Liver Disease.* – 2009. – Vol.13 (1). – P. 117-126.
11. Borgia G. Homocysteine levels and sustained virological response to pegylated-interferon  $\alpha 2b$  plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a prospective study / Borgia G., Gentile I., Fortunato G. et al. // *Liver International.* – 2009. – Vol.29 (2). – P. 248-252.
12. Bosch J. The management of portal hypertension: Rational basis, available treatments and future options / Bosch J., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C. et al. // *J Hepatology.* – 2008. – Vol.48 (Sup.1). – P. 68-92.
13. Caldwell S.H. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management / Caldwell S.H., Hoffman M., Lisman T. et al. // *Hepatology.* – 2006. – Vol.44 (4). – P. 1039-1046.
14. Cazals-Hatem D. Arterial and portal circulation and parenchymal changes in Budd-Chiari syndrome: a study in 17 explanted livers / Cazals-Hatem D., Vilgrain V., Genin P. et al. // *Hepatology.* – 2003. – Vol.37 (6). – P. 510-519.
15. Chait Y. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis / Chait Y., Condat B., Cazals-Hatem D et al. // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol.129. – P. 553-560.
16. Colaizzo D. Gain-of-function gene mutations and venous thromboembolism: distinct roles in different clinical settings / Colaizzo D., Amitrano L., Iannaccone L. et al. // *J Med Genet.* – 2007. – Vol. 44. – P. 412-416.
17. Colucci M. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis / Colucci M., Binetti B.M., Branca M.G. et al. // *Hepatology.* – 2003. – Vol.38 (1). – P. 230-237.
18. Condat B. Nonmalignant portal vein thrombosis in adults / Condat B., Valla D. // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 3. – P. 505-515.
19. De Latour R.P. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients / De Latour R.P., P. Ribaud, M. Robin, D.Valla et al. // *J Hepatology.* – 2008. – Vol.48 (6). – P. 1008-1017.
20. De Leve L.D. Vascular disorders of the liver / De Leve L.D., Valla D.-Ch., Garcia-Tsao G. // *Hepatology.* – 2009. – Vol.49 (5). – P. 1729-1764.
21. Fiel Isabel M. Liver failure and need for liver transplantation in patients with advanced hepatoportal sclerosis / Fiel Isabel M., Thung S.N., Hytiroglou P. et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2007. – Vol.31. – P. 607-614.
22. Foucher J. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study / Foucher J., Chanteloup E., Vergniol J. et al. // *Gut.* – 2006. – Vol.55. – P. 403-408.
23. Garcia-Pagan J.C. Portal vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis? / Garcia-Pagan J.C., Valla D.-Ch. // *J Hepatology.* – 2009. – Vol 51 (4). – P. 632-634.
24. Gillibert-Duplantier J. Thrombin inhibits migration of human hepatic myofibroblasts / Gillibert-Duplantier J., Neaud V., Blanc J.F. et al. // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2007. – Vol.293. – P. 128-136.
25. Hugenholtz G.G.C. The Platelet and Platelet Function Testing in Liver Disease / Hugenholtz G.G.C., Porte R. J., Lisman T. // *Clinics in Liver Disease.* – 2009. – Vol.13 (1). – P. 11-12.
26. Li W. Long-term administering low anticoagulant activity heparin can lessen rat hepatic fibrosis induced by either  $CCl_4$  or porcine serum injection / Li W., Zhang J., Huang Q. et al. // *Hepatology Research.* – 2006. – Vol. 36 (2). – P.115-123.
27. Lisman T. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity / Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J. et al. // *Hepatology.* – 2006. – Vol.44 (1). – P. 53-61.
28. Lisman T. Hemostasis in chronic liver disease - Is chronic liver disease associated with a bleeding diathesis? / Lisman T., Caldwell S.H., Leebeek F.W.G., Porte R.J. // *J Thromb Haemost.* – 2006. – Vol.4. – P. 2059-2060.
29. Lisman T. Hemostatic Alterations in Liver Disease: A Review on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment / Lisman T., Leebeek F.W.G. // *Digestive surgery.* – 2007. – Vol. 24 (4). – P. 250-258.
30. Lo G.-H. A randomized, controlled trial of banding ligation plus



- drug therapy versus drug therapy alone in the prevention of esophageal variceal rebleeding / *Lo G.-H., Chen W.-Ch., Chan H.-H. et al.* // *J Gastroenterology and Hepatology.* – 2009. – Vol.24 (5). – P. 982–987.
31. *Malamut G.* Nodular regenerative hyperplasia: The main liver disease in patients with primary hypogammaglobulinemia and hepatic abnormalities | *Malamut G., Ziol M., Suarez F. et al.* // *J Hepatology.* – 2008. – Vol.48 (1). – P. 74–82.
32. *Mannucci P.M.* Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No / *Mannucci P.M.* // *J Thromb Haemost.* – 2006. – Vol.4. – P. 721–723.
33. *Mentha G.* Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres / *Mentha G., Giostra E., Majno P.E. et al.* // *J Hepatology.* – 2006. – Vol. 44 (3). – P. 520–528.
34. *Northup P.G.* Hypercoagulation in liver disease / *Northup P.G.* // *Clinics in Liver Disease.* – 2009. – Vol.13 (1). – P. 109–116.
35. *Orr D.W.* Chronic portomesenteric and portosplenomesenteric venous thrombosis: evaluation of long term follow-up and determinants of survival / *Orr D.W., Harrisson P.M., Karani Jet al.* // *Hepatology.* – 2005. – Vol.42 (Suppl). – P.212.
36. *Papatheodoridis G.V.* Thrombotic risk factors and liver histologic lesions in non-alcoholic fatty liver disease / *Papatheodoridis G.V., Chrysanthos N., Cholongitas E. et al.* // *J Hepatology.* – 2009. – Vol.51 (5). – P. 931–938.
37. *Plessier A.* A prospective multicentric follow-up study on 105 patients with acute portal vein thrombosis (PVT): results from the European network for Vascular Disorders of the Liver (En-Vie) / *Plessier A., Darwish Murad S., Hernandez-Guerra M. et al.* // *Hepatology.* – 2007. – Vol.46 (2). – P. 310.
38. *Poujol-Robert A.* Leiden as a risk factor for cirrhosis in chronic hepatitis C / *Poujol-Robert A., Boelle P.Y., Poupon R., Robert A. Factor V.* // *Hepatology.* – 2004. – Vol.39 (5). – P. 1174–1175.
39. *Primignani M.* Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction / *Primignani M., Martinelli I., Bucciarelli P. et al.* // *Hepatology.* – 2005. – Vol.41 (2). – P. 603–608.
40. *Rajani R.* Budd-Chiari syndrome in Sweden: epidemiology, clinical characteristics and survival – an 18-year experience / *Rajani R., Melin T., Björnsson E. et al.* // *Liver International.* – 2009. – Vol.29 (2). – P. 253–259.
41. *Rebouissou S.* Molecular pathogenesis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular anoma / *Rebouissou S., Bioulac-Sage P., Zucman-Rossi J.* // *Journal of Hepatology.* – 2008. – Vol.48 (1). – P. 163–170.
42. *Reitsma P.H.* Procoagulant protein levels are differentially increased during human endotoxemia / *Reitsma P.H., Branger J., Van Den B.B. et al.* // *J Thromb Haemost.* – 2003. – Vol.1. – P. 1019–1023.
43. *Smalberg J.H.* Superimposed Coagulopathic Conditions in Cirrhosis: Infection and Endogenous Heparinoids, Renal Failure, and Endothelial Dysfunction / *Smalberg J.H., Leebeek F.W.G.* // *Clinics in Liver Disease.* – 2009. – Vol.13 (1). – P. 33–42.
44. *Thalheimer U.* Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis / *Thalheimer U., Triantos C.K., Samonakis D.N. et al.* // *Gut.* – 2005. – Vol.54. – P. 556–563.
45. *Tripodi A.* Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests / *Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V. et al.* // *Hepatology.* – 2005. – Vol.41(3). – P. 553–558.
46. *Tripodi A.* Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets / *Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V. et al.* // *Hepatology.* – 2006. – Vol.44 (2). – P. 440–445.
47. *Valla D.* Thrombosis and Anticoagulation in Liver Disease // *Valla D.* // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47 (4). – P. 1384 – 1393.
48. *Valla D.* Primary Budd-Chiari syndrome / *Valla D.* // *J Hepatology.* – 2009. – Vol.50 (1). – P.195–203.
49. *Weber A.* Correlation of routinely used coagulation parameters and presence of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / *Weber A., Krebs S., Lenhardt C. et al.* // *Hepatology Research.* – 2009. – Vol.39 (9). – P. 882–887.
50. *Youssef W.I.* Role of fresh-frozen plasma infusion in correction of coagulopathy of chronic liver disease: a dual phase study / *Youssef W.I., Salazar F., Dasarathy S. et al.* // *Am J Gastroenterol.* – 2003. – Vol.98. – P. 1391–1394.
51. *Zocco M.A.* Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: Correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development / *Zocco M.A., Di Stasio E., De Cristofaro R. et al.* // *J Hepatology.* – 2009. – Vol.51 (4). – P. 682–689.

**Сведения об авторе:**

Тугушев А.С., к. мед.н., ассистент кафедры факультетской хирургии, ЗГМУ.

**Адрес для переписки:**

Тугушев Алий Саитович, 69035, Запорожье, ул. Седова, 3.  
тел. 067 -709-30-68. E-mail: atug@optima.com.ua