

КОАГУЛОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.36-036.12-06:616.151.51-074

Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», 119991, г. Москва

Нарушение работы системы гемостаза при хронических заболеваниях печени (ХЗП) приводит к коагуляционному дисбалансу, при этом затрагивается как первичный, так и вторичный гемостаз. Смещение гемостатического баланса за рамки физиологических норм у таких пациентов может привести либо к кровотечениям, либо к тромбозам. Уже давно считается, что изменения в системе гемостаза и возникновение кровотечений у пациентов с ХЗП часто связаны друг с другом. Тем не менее результаты таких скрининговых коагуляционных тестов, как протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, плохо коррелируют с началом и продолжительностью кровотечений, например, после биопсии печени, а также с возникновением желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с конечной стадией заболеваний печени. Данные зарубежной литературы последнего десятилетия оспаривают концепцию причинно-следственной связи изменений показателей скрининговых коагуляционных тестов с риском развития кровотечений у пациентов с ХЗП и ставят под сомнение полезность данных тестов в оценке геморрагий, а также целесообразность терапевтических стратегий в отношении коррекции аномальных результатов указанных тестов. У пациентов с редкими болезнями этот вопрос практически не изучен. Например, в литературе имеются единичные публикации в отношении пациентов с гликогеновой болезнью I типа. Кровотечения у таких пациентов начинаются с раннего детства. Связаны они с дисфункцией тромбоцитов и снижением отдельных олигомеров фактора Виллебранда. Таким образом, нарушения в различных звеньях системы гемостаза у пациентов с ХЗП характеризуются многими нерешенными вопросами, ответы на которые могли бы способствовать разработке эффективных диагностических биомаркеров. При этом для диагностики коагулопатий, а также коррекции патологических состояний у таких пациентов необходимо разработать новые тесты, которые позволят мониторировать состояние системы гемостаза у пациентов с ХЗП, в том числе и при редких нозологических формах.

Ключевые слова: система гемостаза; хронические заболевания печени; редкие болезни; гликогеновая болезнь; фактор Виллебранда; коагуляционный дисбаланс.

Для цитирования: Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60 (8): 40–44.

Batirova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N.

THE MODERN CONCEPTS OF HEMOSTASIS SYSTEM UNDER CHRONIC DISEASES OF LIVER: THE PUBLICATIONS REVIEW

The research center of children health, 119991 Moscow, Russia

The disorder of system of hemostasis under chronic diseases of liver results in coagulation imbalance affecting both primary and secondary hemostasis. The shifting of hemostasis balance beyond the limits of physiological standards in such patients can result either in bleeding or thrombosis. For a long time already it is considered that in patients with chronic diseases of liver alterations in hemostasis system and occurrence of bleeding are very often interrelated. However, results of such screening coagulation tests as prothrombin time and activated partial thromboplastin time poorly correlate with onset and duration of bleeding, for example after liver biopsy and also with occurrence of gastro-intestinal bleeding in patients with terminal stage of diseases of liver. The foreign publications of last decade contest concept of cause and effect relationship between changes of indicators of screening coagulation tests and risk of development of bleeding in patients with chronic diseases of liver. The publications also dispute both usefulness of the given tests in evaluation of hemorrhages and expediency of therapeutic strategies in the case of correction of anomalous results of mentioned tests. This issue in patients with rare diseases is factually unexplored. For example, there are single publications concerning patients with glycogenous disease type I. The bleeding in such patients begin in early childhood. They are related to dysfunction of thrombocytes and decreasing of particular oligomers of von Willebrand factor. Hence, disorders in various chains of hemostasis system in patients with chronic diseases of liver are characterized by many unresolved issues that hinder furthering of development of diagnostic biomarkers. At that, diagnostic of coagulopathies and correction of pathological conditions in such patients the new tests are to be developed to monitor states of hemostasis system in patients with chronic diseases of liver; rare nosologic forms included.

Keywords: hemostasis system; chronic diseases of liver; rare diseases; glycogenous disease; von Willebrand factor; coagulation imbalance

Citation: *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. 2015; 60 (8): 40–44. (in Russ.)*

Хронические заболевания печени (ХЗП) являются одной из актуальных проблем клинической медицины, поскольку характеризуются широкой распространенностью, нередко тяжелым, прогрессирующим течением с возможностью ис-

хода в цирроз, который при декомпенсации требует трансплантации печени, что неминуемо приводит к инвалидизации больных.

Печень выполняет множество функций, в числе которых важное место занимает ее роль в системе гемостаза. Она участвует в синтезе большинства коагуляционных факторов [1], антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоэза [2]. Развитие коагулопатий при ХЗП как у детей, так и у взрослых напрямую

Для корреспонденции: Батырова Анна Сергеевна, annbatyrova@yandex.ru

For correspondence: Batirova A.S. annbatyrova@yandex.ru

связано с нарушениями данной функции печени. Существует мнение, что коагулопатия при патологии печени – это сложный механизм обратной связи, направленный на регуляцию баланса между тромбоцитами (ТЦ), факторами свертывания крови и системой фибринолиза [3].

Желудочно-кишечные кровотечения относят к весьма распространенным осложнениям у пациентов с ХЗП в рамках прогрессирующего синдрома портальной гипертензии. В большинстве случаев кровотечения возникают из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также при обострении язвенной болезни желудка [4].

В организме здорового человека система свертывания крови находится в равновесии за счет прокоагулянтов (фибриноген, факторы II, V, VII, IX–XI) и антикоагулянтов (антитромбин III, протеины С, S). При ХЗП коагуляционное равновесие нарушается, что не исключает, в частности при дисбалансе в прокоагулянтной системе, возможность развития атеротромбоза, тромбоза периферических вен и портальной вены [5].

В настоящее время следует признать недостаточными исследования в области педиатрии по определению показателей эффективности лечения детей с печеночными коагулопатиями. При этом большая часть научных публикаций и методических рекомендаций по ведению пациентов с ХЗП касается взрослых [6]. Кроме того, при редких болезнях, протекающих с поражением печени, данная проблема не изучена. Использование скрининговых коагуляционных тестов (СКТ) для пациентов с ХЗП является недостаточным, поскольку на основании их результатов невозможно выбрать адекватную тактику лечения.

В связи с этим в данном обзоре будут описаны современные представления об особенностях системы гемостаза при ХЗП.

Особенности системы гемостаза при хронических заболеваниях печени. В организме человека существует гемостатический баланс, который за счет компенсаторного взаимодействия компонентов системы гемостаза поддерживает кровь в жидком состоянии в течение всей жизни, но в то же время при повреждении обеспечивает быструю свертываемость крови, способствуя остановке кровотечения. При смещении гемостатического баланса за рамки физиологических норм возникает условия для развития патологических кровотечений или тромбозов [7].

Различные изменения в системе гемостаза при заболеваниях печени приводят к множеству нарушений, например к вторичной тромбоцитопении, возникающей из-за снижения содержания тромбопоэтина в крови, или повышенной секвестрации ТЦ в селезенке, являющейся следствием портальной гипертензии и/или спленомегалии [6]. В физиологических условиях печень синтезирует такие прокоагулянтные факторы гемостаза, как фибриноген, II, V, VII, IX, XI, XII и XIII. Синтез VIII фактора происходит главным образом в синусоидальных эндотелиальных клетках печени, а в низких количествах – в эндотелиальных клетках почек, селезенки, а также клетках мозга и легких [4]. При ХЗП, особенно в терминальных стадиях, отмечается снижение большинства прокоагулянтных факторов. Напротив, концентрации VIII фактора и фактора Виллебранда (ФВ) в плазме крови повышены [5]. Большинство факторов являются витамин-К-зависимыми, среди них – VII фактор, наиболее чувствительный маркер печеночного повреждения, что связано с его коротким временем полужизни. Однако даже при значительном снижении содержания фактора VII в плазме крови возможна эффективная работа гемостаза, поскольку данный фактор выполняет свою единственную функцию в системе свертывания крови, а именно индукцию вторичного гемостаза [4]. Уменьшение концентраций прокоагулянтов при ХЗП сопровождается и снижением таких физиологических антикоагулянтов, как антитромбин III и протеин С (таблица) [4].

В исследованиях М. Magnusson и соавт. (2015) было обнаружено, что среди 63 детей с ХЗП только у 8 имели место изменения СКТ. В данном случае измененными считались сле-

дующие тесты: международное нормализованное отношение $\geq 1,4$; активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) > 44 с, концентрация фибриногена $< 1,5$ г/л. Также у таких детей отмечалось низкое содержание антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов С и S) и прокоагулянтов (II, V, VII, X факторов) [8].

В настоящее время формируется новая концепция о том, что система свертывания крови у пациентов с ХЗП находится в коагуляционном равновесии за счет параллельного уменьшения прокоагулянтов и антикоагулянтов [5]. У больных с тяжелой формой патологии печени происходит разбалансировка в системе про- и антикоагулянтов, что повышает склонность к кровотечениям. Последнее можно объяснить не только выявляющейся гипокоагуляцией, но и гемодинамическими изменениями, которые в дальнейшем приводят к портальной гипертензии и эндотелиальной дисфункции [9, 10]. Следовательно, у пациентов с заболеваниями печени относительная недостаточность прокоагулянтных или антикоагулянтных компонентов гемостаза может в зависимости от преобладания таких факторов риска, как портальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция, спровоцировать либо кровотечение, либо тромбозы [5].

Среди основных патогенетических механизмов нарушения гемостаза при поражении печени выделяют:

- 1) тромбоцитопению как проявление синдрома гиперспленизма;
- 2) повреждение сосудистого эндотелия;
- 3) нарушение белково-синтетической функции органа.

Первостепенным клиническим проявлением, связанным с коагулопатией, у пациентов с патологией печени является геморрагический диатез. Известно, что жизнеугрожающие кровотечения при ХЗП больше связаны с портальной гипертензией, чем с нарушениями в каскаде свертывания крови (например, кровотечения при варикозном расширении вен). Однако было замечено, что у большинства пациентов с заболеваниями печени существуют значительные изменения в системе гемостаза, включая нарушения функций ТЦ, эндотелиальную дисфункцию, изменения активности факторов свертывания, а также такие состояния, как гиперфибринолиз, дисфибриногемия [11]. Согласно некоторым зарубежным данным, примерно у 70% пациентов при прогрессировании ХЗП наблюдают варикозное расширение вен пищевода и желудка, а у 50–72% – кровотечения [12, 13].

Для пациентов с циррозом печени (ЦП) характерна тромбоцитопения, возникающая вследствие гиперспленизма или, возможно, измененного метаболизма тромбопоэтина и наличия антитромбоцитарных антител. Однако существуют более сложные механизмы, изменяющие функцию ТЦ. Так, повышенная продукция двух важных ингибиторов ТЦ – оксида азота (NO) и простациклина, синтезируемых эндотелием,

Состояние гемостаза при ХЗП [11]

Фазы гемостаза	Компоненты гемостаза, способствующие процессу коагуляции	Компоненты гемостаза, ингибирующие процесс коагуляции
Первичный гемостаз (сосудисто-тромбоцитарное взаимодействие)	↑ ФВ, ↓ ADAMTS 13	↓ количества ТЦ
Вторичный гемостаз (свертывающая система)	↓ антикоагулянтных факторов: антитромбина, протеина С, ↑ прокоагулянтного фактора VIII	↓ прокоагулянтных факторов: фибриногена, факторов II, V, VII, IX–XI
Фибринолиз	↓ плазминогена, ↑ PAI	↑ t-PA, ↓ TAFI, ↓ ингибитора плазмина

Примечание. ADAMTS 13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, member 13) – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM.

может способствовать нарушению активации ТЦ *in vivo* [14]. С другой стороны, возможным компенсаторным механизмом для таких тромбоцитарных аномалий при ЦП может быть повышенное содержание ФВ – крупного мультимерного белка, ключевой ролью которого является участие в первичном гемостазе. Абсолютный дефицит ФВ связан с сильными кровотечениями, а повышенная его концентрация – с развитием артериального тромбоза. В физиологических условиях взаимодействие ТЦ с ФВ – это первый этап адгезии ТЦ. После повреждения сосудистой стенки неустойчивое взаимодействие ФВ с гликопротеином Ib замедляет движение ТЦ в токе крови, что позволяет в дальнейшем ТЦ прочно связываться с коллагеном субэндотелия через коллагеновые рецепторы $\alpha_2\beta_1$ и гликопротеин IV [15]. Таким образом, при ЦП высокие концентрации ФВ, вероятно, возникают для поддержки адгезии ТЦ к субэндотелию при повреждении сосудистой стенки. При данной патологии повышенное содержание ФВ может быть следствием повреждения эндотелиальной выстилки, вызванного бактериальной инфекцией. Возможно, это связано и с индукцией синтеза ФВ в печени. Так, в исследованиях M.J. Hollestelle и соавт. (2004) было показано, что заболевания печени стимулируют экспрессию ФВ в ней [1]. Имеются сведения о том, что значительное увеличение эндотелиальной поверхности как результат интенсивного формирования дополнительных сосудов при ЦП способствует повышению концентрации ФВ [15]. Наконец, снижение печеночного клиренса также может приводить к повышению уровня ФВ [1].

Хотя и установлено, что у пациентов с ЦП концентрация антигена ФВ повышена, в литературе встречаются лишь единичные сообщения о функциональной способности этого белка [15]. Важным качественным аспектом ФВ является его мультимерная структура. Высокомолекулярные мультимеры ФВ наиболее мощны в обеспечении гемостаза, так как они имеют самую высокую способность связываться с гликопротеином Ib и коллагеном субэндотелия [15].

В исследовании T. Lisman и соавт. (2006) у пациентов с ЦП различной степени тяжести и этиологии были обнаружены высокие концентрации ФВ. Несмотря на сильную взаимосвязь между высоким содержанием ФВ в плазме крови и тяжестью заболевания, функциональная способность данного белка снижалась с нарастанием тяжести ЦП, что подтверждалось уменьшением отношения ФВ ристоцетинкофакторной активности (ФВ:Rco) к антигену ФВ (ФВ:Ag) и снижением способности ФВ связываться с коллагеном [15]. При этом по результатам исследования оказалось, что ослабленная способность ФВ связываться с гликопротеином Ib и коллагеном не мешала повышенному отложению ТЦ на компоненты субэндотелия, в частности на коллаген. Из этого следует, что количественное увеличение ФВ при ЦП не всегда отражает качественные дефекты. Кроме того, повышенные концентрации ФВ могут частично компенсировать количественные и качественные дефекты ТЦ в плазме пациентов с ЦП [15]. В то же время у пациентов с ЦП отмечается снижение содержания плазменной металлопротеиназы AD-AMTS 13, *in vivo* ограничивающей функцию ФВ на ТЦ [19]. В дальнейшем это может способствовать восстановлению функции ТЦ (см. таблицу).

Ключевую роль в усилении каскадного свертывания крови играет тромбин. В дополнение к своей основной функции тромбин обладает еще и множественными (плейотропными) эффектами, которые показаны только в исследованиях *in vitro*. Например, он участвует в воспалении и клеточной пролиферации, а также оказывает митогенный эффект на гладкомышечные и эндотелиальные клетки, преимущественно за счет активации ангиогенеза [16]. В тестах, основанных на измерении образования сгустка, например клоттинговых тестах (протромбиновое время (ПВ), АЧТВ), определяется начальная скорость образования тромбина: она снижается при дефиците факторов, но дефицит антикоагулянтов на этот показатель не влияет [17]. Таким образом, тесты ПВ и АЧТВ могут быть полезными для определения врожденных

или варфарин-индуцированных дефицитов коагуляционных факторов, но не для исследования приобретенных дефицитов про- и антикоагулянтов [18, 19]. По этой причине ПВ и АЧТВ являются плохими предикторами кровотечения у пациентов с ЦП [18].

В данном контексте при ХЗП роль антикоагулянта будет играть тромбомодулин (ТМ) – специфический мембранный белок на поверхности интактного эндотелия. В физиологических условиях, связываясь с тромбином, ТМ инактивирует его прокоагулянтные свойства, одновременно активируя протеин С, что приводит к инактивации образования тромбина. Экспериментально было доказано, что у пациентов с ХЗП при добавлении ТМ в плазму инактивация образования тромбина происходит менее эффективно по сравнению со здоровыми людьми. Это указывает на то, что плазма больных с ХЗП частично резистентна к антикоагулянтам, действие которых опосредовано через ТМ [5]. В данном случае резистентность, возможно, возникает в результате заметного увеличения плазменной концентрации VIII фактора и сопутствующего снижения содержания протеина С – одного из самых сильных антикоагулянтов, участвующих в инактивации тромбинообразования [18]. Скорее всего, концентрация протеина С уменьшается вследствие нарушения синтетической способности печени, а повышенное содержание VIII фактора на примере ЦП объясняют снижением его клиренса из плазмы крови посредством двух механизмов [1]:

1) механического повышения содержания ФВ, способствующего стабилизации его прокоагулянтной активности;

2) недостаточной экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности (мультифункционального лиганда), в норме обеспечивающих клеточный захват и разрушение VIII фактора.

I.R. Wanless и соавт. (1995), M. Iannacone и соавт. (2005) отметили, что, поскольку концентрация ФВ увеличивается при заболеваниях печени, его повышенное содержание может играть ключевую роль в начальном формировании фиброза печени [20, 21]. Y. Iwakiri и соавт. (2007), V. Matei и соавт. (2006) подтвердили данный факт [22, 23], показав, что эндотелиальная дисфункция является основным компонентом повышенного сосудистого тонуса при ЦП. Активация ТЦ и эндотелия в конечном итоге приводит к агрегации ТЦ и, возможно, к микротромбозам сосудов, что, в свою очередь, способствует повышению давления в воротной вене и в дальнейшем приводит к ухудшению состояния пациента в сторону развития фиброза [22, 23].

Фибринолиз – это высокорегулируемый механизм, который при отложении фибрина, например, в сердечно-сосудистой системе превращает профермент плазминоген в активную форму – плазмин, что, в свою очередь, приводит к расщеплению фибрина. В нормальных условиях превращение плазминогена в плазмин регулируется активаторами фибринолиза (профибринолитическими компонентами) и ингибиторами фибринолиза (антифибринолитическими компонентами). К первым относят тканевый активатор плазминогена (t-PA), урокиназный активатор плазминогена и активированный фактор XII, ко вторым – ингибитор активатора плазминогена (РАI), ингибитор плазмина, тромбин-активируемый ингибитор фибринолиза (ТАFI) [5]. В исследовании K. Michalska и соавт. (2004) было показано, что у детей с хроническим вирусным гепатитом активация процесса фибринолиза возникает независимо от типа гепатотропного вируса. Так, у детей с хроническим гепатитом В уровень РАI-1 был статистически ниже ($p < 0,0001$), а уровень комплекса плазмин- α_2 -антиплазмин (РАР) значимо выше по сравнению с детьми без патологии печени ($p < 0,0001$). У детей с хроническим гепатитом С содержание РАI-1 ($p < 0,0001$) и фибриногена ($p < 0,005$) было значимо ниже, а РАР ($p < 0,0001$) и t-PA ($p < 0,03$) – выше, чем у детей без ХЗП [24].

Любое нарушение гемостатического баланса может привести либо к гиперфибринолизу, который повышает риск возникновения кровотечения, либо к гипофибринолизу, уве-

личивающему риск развития тромбозов. У пациентов с ХЗП отмечается плазменный гиперфибринолиз, однако его роль в возникновении кровотечения все еще находится на стадии изучения [9]. Такая неопределенность в их оценке связана, главным образом, с отсутствием соответствующих лабораторных тестов, поскольку большинство наблюдений основано на измерении отдельных компонентов системы, а не на оценке общей активности про- и антифибринолитических компонентов (см. таблицу).

Известно, что ЦП характеризуется непостоянством лабораторных изменений, свидетельствующих как о гиперфибринолизе, так и о гипофибринолизе [11, 25]. С одной стороны, происходит повышение содержания t-PA, снижение ингибитора плазмина и TAFI, а с другой – понижение содержания плазминогена и повышение PAI [11, 25]. Поэтому, несмотря на то что эти результаты противоречат друг другу, баланс в системе фибринолиза у пациентов с заболеваниями печени, вероятно, достигается за счет параллельных изменений про- и антифибринолитических компонентов данной системы.

Несмотря на то что система гемостаза у пациентов с ХЗП находится в коагуляционном дисбалансе, равновесие между про- и антикоагулянтами все же восстанавливается, главным образом за счет их снижения в общем кровотоке, вместе с тем уровень фактора VIII увеличивается. Это может быть объяснением существующего риска возникновения артериальных и венозных тромбозов у пациентов с ХЗП [5]. Существуют ретроспективные исследования, подтверждающие тот факт, что пациенты с ХЗП не защищены от возникновения венозной тромбоземболии – тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии [26]. Причем К.К. Sogaard и соавт. (2009) в популяционном исследовании с использованием метода «случай-контроль», включавшем 99 444 пациента с венозными тромбоземболиями и 496 872 человека из контрольной группы, показали, что больные с патологией печени чаще имели высокий относительный риск формирования тромбоза глубоких вен, нежели эмболии легочной артерии. Однако другие исследования, напротив, выявили низкую распространенность венозной тромбоземболии среди пациентов с ХЗП [27, 28]. В данном случае, возможно, именно ретроспективный дизайн этих исследований затрудняет оценку истинного риска развития венозной тромбоземболии среди пациентов с ХЗП. Следовательно, возникает необходимость пересмотра утверждения о том, что основная коагулопатия у пациентов с ХЗП сопровождается кровотечениями.

Несомненно, пациенты с конечной стадией заболевания печени имеют явные симптомы геморрагий, главным образом в желудочно-кишечном тракте. И оценка склонности к кровотечениям, основанная исключительно на аномальных показателях СКТ (ПВ, АЧТВ), тоже должна быть пересмотрена. Глобальные коагулологические тесты, например, тест генерации тромбина, у таких пациентов также не позволяют установить состояния гипокоагуляции [5]. М. Magnusson и соавт. (2015) считают, что указанный тест вместе с СКТ может быть рассмотрен в качестве дополнительного метода оценки гемостатического баланса у детей с заболеваниями печени, но требуется его дальнейшая разработка и клиническая оценка [29].

Изменения в системе гемостаза у пациентов с редкими болезнями печени. В связи с появившимися в условиях современной медицины возможностями диагностики орфанных болезней представляет интерес изучение особенностей системы гемостаза у пациентов с редкой патологией, протекающей с поражением печени. К одним из таких заболеваний относится гликогеновая болезнь (ГБ), связанная с наследственными нарушениями углеводного обмена. Основным клиническим признаком этой патологии является выраженная гепатомегалия, а лабораторными – хроническая персистирующая гипогликемия и метаболический лактат-ацидоз [30].

В зарубежной литературе имеются единичные публикации о том, что у пациентов с ГБ Ia типа отмечается гемор-

рагический диатез и нарушение агрегации ТЦ [31]. Обычно кровотечения начинаются в раннем детстве и включают в себя кровоподтеки, тяжелые носовые кровотечения, а также длительные кровотечения после различных травм, хирургических и стоматологических процедур [32]. Данная патология была обнаружена и у пациентов с дефицитом фруктозо-1,6-дифосфатазы, также страдающих гипогликемией. В связи с этим еще R.A. Hutton и соавт. (1976) предположили, что дисфункция ТЦ вызвана хронической гипогликемией, ведущей к снижению потребления глюкозы ТЦ и, в конечном итоге, к внутриклеточному дефициту аденозинтрифосфорной кислоты [33]. Однако С. Mühlhausen и соавт. (2005), основываясь на результатах собственных исследований, пришли к выводу, что существует иной механизм, объясняющий нарушение функции ТЦ, а именно дефицит ФВ со сниженной интенсивностью отдельных олигомеров, но с сохранением триплетной структуры мультимеров данного фактора. Следовательно, клинические проявления геморрагического синдрома при ГБ Ia типа будут такими же, как при приобретенном синдроме Виллебранда, для которого характерны экхимозы, петехиальные кровоизлияния, небольшие синяки на голених и частые носовые кровотечения [31].

G.E. Marti и соавт. (1986) в своих исследованиях показали хороший терапевтический эффект 1-деамино-8-D-аргинин-вазопрессина в лечении кровотечений у пациентов с ГБ Ia типа, характеризующийся вначале повышением, а затем нормализацией концентрации фактор-VIII-связанного антигена у всех пациентов. При этом у четырех пациентов из пяти наблюдалась нормализация времени кровотечения. Структурный анализ мультимеров плазменного ФВ, проведенный авторами, показал появление в плазме крови крупных мультимеров у пациентов, у которых до терапии наблюдалась их недостаточность. Предположительно, 1-деамино-8-D-аргинин-вазопрессин вызывает высвобождение мультимеров ФВ, включая мультимеры с большой молекулярной массой, из эндотелия и других мест хранения [34].

У пациентов с ГБ I типа A.V. Bernier и соавт. (2009) методами ультразвукового исследования и тонометрии выявили высокий аугментационный индекс лучевой артерии и увеличение толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, что указывало на артериальную дисфункцию. Данный факт позволил авторам предположить, что пациенты с этой патологией находятся в группе высокого риска развития кардиоваскулярных заболеваний [35]. Однако лабораторные данные, подтверждающие артериальную дисфункцию у детей с ГБ I типа, отсутствуют.

Известно, что сосуды в системе гемостаза обладают целым спектром активных функций, и их эндотелий играет наиболее активную роль в ней. При ХЗП отмечаются существенные изменения во внутри- и внепеченочных сосудистых сетях [36]. Следовательно, основные причины склонности к кровотечениям, наблюдаемые у пациентов в конечной стадии заболевания печени, а также у пациентов с редкими болезнями, должны рассматриваться среди скрытых состояний (эндотелиальная дисфункция, портальная гипертензия), которые способствуют геморрагиям. Более глубокое понимание биологических процессов, происходящих во внутривеночных, периферических сосудистых сетях и брыжеечном сосудистом русле, будет способствовать еще лучшему раскрытию механизмов динамического изменения сосудов, связанных с портальной гипертензией и ХЗП.

Таким образом, нарушения в системе гемостаза при ХЗП зависят от изменений гемостатического баланса, а именно концентраций про- и антикоагулянтов, активаторов и ингибиторов фибринолиза. На сегодняшний день накопилось много нерешенных вопросов в отношении оценки различных звеньев системы гемостаза при ХЗП. Поэтому необходимо разработать эффективные диагностические маркеры, которые позволили бы определить, например, риск развития кровотечений и/или тромбоза у пациентов с заболеваниями печени, подвергающихся инвазивным процедурам или полу-

чающих терапию по поводу коагулопатии вследствие поражения печени. В дальнейшем это позволит мониторировать состояние системы гемостаза у пациентов с ХЗП, в том числе и при редких нозологических формах.

ЛИТЕРАТУРА

2. Корой П.В. *Клинико-патогенетическое и прогностическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени: Дисс. ... д-ра мед. наук.* Ставрополь; 2010.
7. Долгов В.В., Свиринов П.В. *Лабораторная диагностика нарушений гемостаза.* М.: Издательство Триада; 2005: 6–7 с.
17. Добровольский А.Б. *Молекулярные основы гемостаза.* 22 апреля 2014. Available at: http://www.galen.ru/data/home/materials/22-04-14_DobrovolskyAB_Theory.pdf.
30. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н., Потапов А.С., Баканов М.И., Полякова С.И. и др. *Гликогеновая болезнь у детей: учебное пособие.* М.: ПедиатрЪ; 2012.

REFERENCES

1. Hollestelle M.J., Geertzen H.G., Straatsburg I.H., van Gulik T.M., van Mourik J.A. Factor VIII expression in liver disease. *Thromb. Haemost.* 2004; 91: 267–75.
2. Koroy P.V. *The clinical, pathogenetic and prognostic value of hemostatic abnormalities in chronic liver disease. [Kliniko-patogeneticheskoe i prognosticheskoe znachenie narusheniy gemostaticheskogo gomeostaza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni]: Diss. Stavropol'; 2010. (in Russian)*
3. Mackavey C.L., Hanks R. Hemostasis, coagulation abnormalities and liver disease. *Crit. Care Nus. Clin. N. Am.* 2013; 25: 435–46.
4. Pluta A., Gutkowski K., Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases. *Advances in Medical Sciences.* 2010; 55 (1): 16–21.
5. Tripodi A., Mannuccio Mannucci P. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England Journal of Medicine.* 2011; 365: 147–56.
6. Wicklund B.M. Bleeding and Clotting Disorders in Pediatric Liver Disease. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2011; 170–7.
7. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratory diagnostics of hemostatic abnormalities. [Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza].* Moscow: Izdatel'stvo Triada; 2005. (in Russian)
8. Magnusson M., Berndtsson M., Fischler B. et al. Thrombin generation test in children and adolescents with chronic liver disease. *Thromb. Res.* 2015; 135 (2): 382–7.
9. 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: 1039–46.
10. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 823–32. *Erratum, N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 490.
11. Lisman T., Leebeek F.W., Mosnier L.O., Bouma B.N., Meijers J.C., Jansen H.L. et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor deficiency in cirrhosis is not associated with increased plasma fibrinolysis. *Gastroenterology.* 2001; 121: 131–9.
12. Younossi Z.M., Stepanova M., Afendy M. et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver disease in the United States from 1988 to 2008. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9 (6): 524–30.
13. Munoz S.J., Stravitz R.T., Gabriel D.A. Coagulopathy of acute liver failure. *Clin. Liver Dis.* 2009; 13 (1): 95–107.
14. Cahill P.A., Redmond E.M., Sitzmann J.V. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther.* 2001; 89: 273–93.
15. Lisman T., Bongers T., Adelmeijer J., Janssen H.L., de Maat M.P., de Groot P.G. et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology.* 2006; 44: 53–61.
16. Siiler-Matula J.M., Schwameis M., Blann A., Mannhalter C., Jilma B. Thrombin as a multi-functional enzyme. Focus on *in vitro* and *in vivo* effects. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (6): 1020–33.
17. Dobrovolskiy A.B. The molecular concepts of hemostasis [Molekuljarnye osnovy gemostaza]. Available at: http://www.galen.ru/data/home/materials/22-04-14_DobrovolskyAB_Theory.pdf. (accessed 22 April 2014). (in Russian)
18. Dahlbäck B. Progress in the understanding of the protein C anticoagulant pathway. *Int. J. Hematology.* 2004; 79: 109–16.
19. Tripodi A. Test of Coagulation in Liver Disease. *Clin. Liver Dis.* 2009; 13 (1): 55–61.
20. Walness I.R., Wong F., 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.
21. Iannaccone M., Sitia G., Isogawa M. et al. Platelets mediate cytotoxic T tetrahydrobiopterin-induced liver damage. *Nat. Med.* 2005; 11: 1167–9.
22. Iwakiri Y., Groszmann R.J. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2007; 46: 927–34.
23. Matei V., Rodriguez-Vilarrupla A., Deulofeu R. et al. The eNOS cofactor tetrahydrobiopterin improves endothelial dysfunction in liver of rats with CCL4 cirrhosis. *Hepatology.* 2006; 44: 44–52.
24. Michalska K., Szafarska-Poplawska A., Dymek G., Kotschy M. Activation of fibrinolysis in children with chronic B or C hepatitis. *Pol. Merkur. Lekarski.* 2004; 17 (100): 316–20.
25. Colucci M., Binetti B.M., Branca M.G. et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology.* 2003; 38: 230–7.
26. Northrup 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.
27. Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N., Petterson T.M., O'Fallon W.M., Melton L.J. III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809–15.
28. Saleh T., Matta F., Alali F., Stein P.D. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am. J. Med.* 2011; 124: 64–8.
29. Magnusson M., Berndtsson M., Fischler B. et al. Thrombin generation test in children and adolescents with chronic liver disease. *Thromb. Res.* 2015; 135 (2): 382–7.
30. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Surkov A.N., Potapov A.S., Bakanov M.I., Polyakova S.I. et al. *Glycogen storage disease. [Glikogenovaya bolezni' u detey: uchebnoe posobie].* Moscow: PEDIATR; 2012. (in Russian)
31. Muhlhansen C., Schneppenheim R., Budde U., Merkel M., Muschol N. et al. Decreased plasma concentration of von Willebrand factor antigen (VWF: Ag) in patients with glycogen storage disease type Ia. *J. Inher. Metab. Dis.* 2005; 28: 945–50.
32. Marti G.E., Rick M.E., Sidbury J., Gralnick H.R. DDAVP infusion in five patients with type Ia glycogen storage disease and associated correction of prolonged bleeding times. *Blood.* 1986; 68 (1): 180–4.
33. Hutton R.A., Macnab A.J., Rivers R.P. Defect of platelet function associated with chronic hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51: 49–55.
34. Mc Carroll D.R., Ruggeri Z.M., Montgomery R.R. The effect of DDAVP on plasma levels of von Willebrand antigen II in normal individuals and patients with von Willebrand's disease. *Blood.* 1984; 63: 532.
35. Bernier A.V., Correia C.E., Haller M.J., Theriaque D.W., Shuster J.J., Weinstein D.A. Vascular dysfunction in glycogen storage disease type I. *Journal of Pediatrics.* 2009; 558–91.
36. Iwakiri Y., Shah V., Rockey D.C. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – current status and future directions. *Journal of hepatology.* 2014: 1–13.

Received 22.05.15