

**Обзор литературы / Review**

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

<https://doi.org/10.16931/1995-5464.20211107-114>**Эволюция взглядов и современные представления о состоянии системы гемостаза при циррозе печени***Алиев С.А. \*, Алиев Э.С.**Кафедра хирургических болезней №1, Азербайджанский медицинский университет, Баку;  
AZ 1002, Баку, ул. Бакиханова, д. 23, Республика Азербайджан*

**Цель:** изучить состояние отдельных звеньев системы гемостаза при циррозе печени по данным современной литературы.

В обзоре представлен анализ данных литературы, освещающей состояние системы гемостаза при циррозе печени. В полемическом стиле изложены патофизиологические и патогенетические механизмы, лежащие в основе нарушений, возникающих в различных звеньях системы гемостаза при этом заболевании. Подвергнуты анализу литературные данные, касающиеся достаточно мало изученного аспекта цирроза печени — гиперкоагуляции. С позиции современных представлений и с учетом особенностей нарушений гемостаза постулирована патогенетическая значимость эндотелия сосудов и эндотелиальной дисфункции, а также роли медиаторов воспаления в развитии коагулопатии и синдрома внутрисосудистого свертывания крови у больных циррозом печени.

**Ключевые слова:** печень, цирроз, гемостаз, фибринолиз, эндотелиальная дисфункция, тромбоз воротной вены, диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

**Ссылка для цитирования:** Алиев С.А., Алиев Э.С. Эволюция взглядов и современные представления о состоянии системы гемостаза при циррозе печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2021; 26 (1): 107–114. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20211107-114>.

**Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.**

**Evolution of views and modern concepts of the state of the hemostasis system in liver cirrhosis***Aliyev S.A. \*, Aliyev E.S.**Department of Surgical Diseases No.1 of the Azerbaijan Medical University, Baku; 23, Bakikhanov str., Baku, AZ 1002, Azerbaijan*

**Aim.** To study the state of individual elements of the hemostasis system in liver cirrhosis according to modern literature.

**Summary.** The review presents an analysis of literature data covering the state of the homeostasis system in liver cirrhosis. The pathophysiological and pathogenetic mechanisms that underlie the disorders that occur in various parts of the hemostatic system in this pathology are described in a polemical style. Literature data concerning a relatively little-studied aspect of cirrhosis — hypercoagulation are analyzed. From the standpoint of modern concepts and taking into account the peculiarities of hemostasis disorders, the pathogenetic significance of the vascular endothelium and endothelial dysfunction is postulated. As well as the role of inflammatory mediators in the development of coagulopathy and intravascular coagulation syndrome in patients with cirrhosis of the liver.

**Keywords:** liver, liver cirrhosis, hemostasis, fibrinolysis, endothelial dysfunction, portal vein thrombosis, disseminated intravascular coagulation.

**For citation:** Aliyev S.A., Aliyev E.S. Evolution of views and modern concepts of the state of the hemostasis system in liver cirrhosis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery*. 2021; 26 (1): 107–114. (In Russian). <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20211107-114>.

**There is no conflict of interests.**

Цирроз печени (ЦП) является одним из широко распространенных и чрезвычайно тяжелых заболеваний органов пищеварительной системы, которое характеризуется прогрессирующим течением, серьезными нарушениями функции различных звеньев системы гемостаза и развитием таких грозных осложнений, как коагулопатические синдромы, синдром портальной гипертензии, асцит, желудочно-кишечное кровотечение и печеночная недостаточность [1–10]. Несмотря на достаточно большое число специальных научных исследований, посвященных различным аспектам гемостаза при ЦП, по-прежнему отсутствует междисциплинарный консенсус по проблеме печеночной коагулопатии при ЦП и общепризнанные критерии коррелятивной взаимосвязи отдельных компонентов системы гемостаза у этой категории больных. Об этом свидетельствуют сохраняющиеся до сих пор противоречия в отношении характера, выраженности и сопряженности возникновения коагулопатических нарушений [11–17].

**Цель исследования** — изучить состояние отдельных звеньев системы гемостаза при циррозе печени по данным современной литературы.

Многочисленными клиническими и лабораторными исследованиями установлено, что ЦП сопровождается дисбалансом между отдельными звеньями системы гемостаза, характеризующимся относительной недостаточностью про- и антикоагулянтных компонентов, активаторов и ингибиторов фибринолиза. Он обусловлен сложными патогенетическими механизмами, и в зависимости от различных факторов, отягощающих течение заболевания (портальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция), может привести либо к кровотечению, либо к тромбозу [18–21].

Согласно современной концепции, изменения в системе гемостаза у больных ЦП носят разнонаправленный характер. При этом система гемостаза находится в состоянии коагуляционного дисбаланса за счет нарушения взаимодействий различных факторов, регулирующих стабильность прокоагулянтной и антикоагулянтной (фибринолитической) активности [3, 4, 22–24]. Среди многочисленных факторов, прямо или косвенно влияющих на состояние гемостатического гомеостаза у больных ЦП, большое значение имеют мультифункциональные нарушения, возникающие в ключевых звеньях системы гемостаза, заключающиеся в изменении синтеза большинства коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоза [4, 25–28]. По традиционному устоявшемуся представлению, изменения в системе гемостаза при ЦП характеризуются преобладанием активности фибринолитического звена над коагуляционным. До сих пор большинство исследователей

[1–4, 7, 29, 30] склонны к отстаиванию мнения о более частой предрасположенности пациентов с ЦП к геморрагическим осложнениям. Они считают, что кровотечение является одним из ключевых составляющих коагулопатических нарушений при ЦП, частота которого составляет 32%. Однако результаты таких рутинных коагуляционных лабораторных тестов, как протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), статистически не достоверно коррелируют с динамикой геморрагических осложнений у пациентов с декомпенсацией ЦП [3, 4, 15, 31–34] и теряют свою диагностическую значимость.

В последние десятилетия исследованиями зарубежных авторов [35–38] доказана несостоятельность устоявшейся концепции о причинно-следственной взаимосвязи изменений показателей скрининговых коагуляционных тестов с потенциальным риском геморрагических осложнений у больных ЦП. Это ставит под сомнение практическую значимость традиционно используемых диагностических маркеров в оценке и прогнозировании кровотечений. Полученные результаты стали вескими аргументами для рекомендации о необходимости внесения коррекции в стратегию диагностики и тактики лечения пациентов с ЦП, сопровождающимся геморрагическими осложнениями.

По мнению группы авторов [25], повышенный коагуляционный потенциал крови у пациентов с ЦП связан, прежде всего, с дефицитом естественных (плазменных) антикоагулянтов, недостаток которых прямо коррелирует с тяжестью заболевания. По данным многих авторов [26, 39–43], наличие мутации гена протромбина у больных ЦП в 5–6 раз увеличивает риск тромбоза воротной вены. В последние годы в литературе появились сообщения о закономерностях развития гиперкоагуляционных осложнений, в том числе тромбоза, у больных ЦП. Частота тромбоза воротной вены при ЦП составляет 7–16%, а при прогрессировании заболевания достигает 30% [24–28]. По данным исследователей [9, 10, 39], при ЦП коагуляционное равновесие сопровождается повышением уровня фактора VIII, что ассоциировано с развитием артериальных и венозных тромбозов. Однако относительно гиперкоагуляционных осложнений у больных ЦП в литературе представлены противоречивые сведения [11–13, 19, 20]. Эти данные показывают, что дисбаланс в различных звеньях системы гемостаза при ЦП характеризуется многофакторностью патофизиологических и патогенетических механизмов нарушений, нестабильностью регуляции активности коагуляционного и фибринолитического компонентов на физиологическом уровне. Это требует разработки более информативных (специфических)

лабораторных тестов, позволяющих эффективно идентифицировать вид (формат) коагулопатии и надежно отслеживать состояние системы гемостаза. В структуре геморрагических осложнений ЦП, сопровождающихся синдромом портальной гипертензии, лидирующее место занимают желудочно-кишечные кровотечения, источниками которых являются варикозно расширенные вены пищевода и желудка [1, 4, 6, 7, 29, 33, 35, 36].

По данным ряда авторов [28, 44], прогрессирующий ЦП в стадии компенсации способствует расширению вен пищевода и желудка в 70% наблюдений. Это сопровождается высоким риском кровотечения, что согласуется со сведениями других исследователей [4]. Исследования многих авторов [8–10, 28, 39, 45, 46] демонстрируют, что коагуляционный дисбаланс при ЦП характеризуется нарушением стабильности равновесия между тромбоцитами, различными факторами свертывания (фибриноген, факторы II, V, VII, IX и XI) и антикоагулянтно-фибринолитическими системами (антитромбин III, протеины C и S). В патогенезе коагулопатических синдромов у больных ЦП немаловажную роль играет дисфункция тромбоцитов и дефицит одного из ключевых белков свертывающей системы – гетерогенного адгезивного гликопротеина плазмы – фактора фон Виллебранда (von Willebrand factor, VWF, ФФВ), синтезируемого сосудистым эндотелием и обеспечивающего адгезию тромбоцитов к участку поврежденной стенки сосуда. В физиологических условиях сверхкрупные мультимеры ФФВ потенциально тромбогенны, поскольку способны спонтанно взаимодействовать с тромбоцитами, образуя тромбы, блокирующие микроциркуляторное русло [47, 48].

По данным С.А. Богушевич [3], ЦП сопровождается выраженными изменениями прокоагулянтных компонентов (снижение протромбинового индекса, удлинение АЧТВ) на фоне дефицита основных физиологических антикоагулянтов (антитромбин III и протеин С). При этом со стороны фибринолитической системы крови отмечено снижение плазминогена и статистически значимое повышение уровня ФФВ. Изучение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза позволило автору выявить уменьшение агрегации тромбоцитов и размеров тромбоцитарных агрегантов. Показано, что уменьшение концентрации прокоагулянтов при ЦП сопровождается угнетением синтеза таких физиологических антикоагулянтов, как протромбин III и протеин С. Изучена роль мультимерного белка ФФВ в возможном компенсаторном механизме тромбоцитарных аномалий у больных ЦП. Это позволило ряду ученых [47, 48] установить, что взаимодействие ФФВ с тромбоцитами в физиологических условиях реализуется на первом этапе адгезией тромбоцитов. При повреждении сосудистой

стенки взаимодействие ФФВ с гликопротеином Ib реализуется замедлением циркуляции тромбоцитов, что в дальнейшем способствует адгезии тромбоцитов с коллагеном субэндотелиального слоя сосудистой стенки. При ЦП высокая концентрация ФФВ обусловлена многими факторами: необходимостью поддержки адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою поврежденной стенки сосуда, повреждением сосудистого эндотелия вследствие бактериальной инвазии, индукцией синтеза ФФВ в печени. Установлено, что, несмотря на прямую корреляцию высокой концентрации ФФВ в плазме крови и степени тяжести ЦП, функциональная активность ФФВ уменьшается по мере прогрессирования заболевания [47]. Эти данные свидетельствуют о том, что количественные значения ФФВ статистически не достоверно коррелируют со степенью тяжести ЦП.

После анализа взаимосвязи гемореологических нарушений и эндотелиальных маркеров с исходами ЦП исследователи пришли к заключению, что стимуляция экспрессии ФФВ у больных ЦП обусловлена значительным компенсаторным увеличением эндотелиальной поверхности вследствие интенсивного формирования коллатеральных сосудистых сетей и снижением печеночного клиренса активированных форм гемостатических факторов [48]. Однако относительно патогенетической роли ФФВ в развитии коагулопатии у больных ЦП в литературе существуют противоречивые сведения. Специалисты объясняют это мультимерной структурой ФФВ. Показано, что высокомолекулярные мультимеры ФФВ обладают более мощным действием на гемостаз благодаря высокой способности адгезии с гликопротеином Ib и коллагеном эндотелия сосудов. Установлено, что ЦП сопровождается снижением основных плазменных и клеточных факторов системы гемостаза [10]. По данным авторов, прогрессирующая фиброзная трансформация печеночной паренхимы способствует увеличению риска тромбоза вследствие увеличения уровня ФФВ и фактора VIII.

Показано, что в сложном патогенетическом каскаде коагулопатических нарушений у больных ЦП ключевая роль принадлежит тромбину, участвующему в процессах воспаления и клеточной пролиферации, а также обладающему митогенным эффектом на гладкомышечные и эндотелиальные структуры [39]. Результаты исследований [1, 11] свидетельствуют о важной биологической функции цинксодержащего фермента металлопротеиназы ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloproteinase with a Thrombospondin Type 1 motif, Member 13), принадлежащей к семейству пептидазных белков, синтезируемых в тромбоцитах и эндотелиальных клетках сосудов. Авторами констатировано, что умень-

шение концентрации ADAMTS13 — одного из ключевых белков-регуляторов системы гемостаза сопровождается угнетением его биологической функции, заключающейся в расщеплении сверхкрупных мультимеров ФФВ. Также выяснена ключевая роль взаимодействия ADAMTS13 и ФФВ в механизмах регуляции системы гемостаза у больных ЦП. Значимость патогенетической роли эндотелиальной дисфункции в сложном механизме печеночной коагулопатии у больных ЦП доказана исследованиями других авторов. На основании результатов изучения состояния гемостаза у 84 больных ЦП сделан вывод, что большая частота варикозного расширения вен пищевода и желудка и высокий риск геморрагических осложнений обусловлены нарушениями функции сосудистого эндотелия, которые сопровождаются увеличением концентрации эндотелиальных маркеров, активизацией и повышением уровня тканевого активатора плазминогена, снижением показателей циркулирующих тромбоцитов, протеина С и ростом регуляторов фибринолиза [4]. Автор рекомендует использовать в качестве предикторов летального исхода в течение 1 года наблюдения показатели тромбоцитов  $<100 \times 10^9/\text{л}$ , антитромбина III  $<60\%$  и Д-димера  $>250 \text{ нг/мл}$ . По данным автора, прогностически значимыми предикторами летального исхода в течение 5 лет после обследования являются ФФВ  $>100\%$ , число тромбоцитов  $<100 \times 10^9/\text{л}$ , тканевого активатора плазминогена  $>50 \text{ нг/мл}$ , ингибитора активатора плазминогена-1  $>50 \text{ нг/мл}$ , Д-димера  $>250 \text{ нг/мл}$ . Установлено, что в декомпенсированной стадии ЦП происходит уменьшение большинства плазменных прокоагуляционных факторов и увеличение концентрации фактора VIII и ФФВ. Ряд исследователей полагают, что различные коагулопатические нарушения при ЦП носят многофакторный характер и обусловлены вторичной тромбоцитопенией, вызванной дефицитом содержания гликопротеинового гормона — тромбопоэтина, синтезируемого главным образом печенью и регулирующего выработку тромбоцитов костным мозгом или повышенной секвестрацией тромбоцитов вследствие портальной гипертензии и (или) спленомегалии (гиперспленизма) [49, 50]. По данным авторов, тромбоцитопения, развивающаяся на фоне синдрома портальной гипертензии и (или) спленомегалии или вследствие нарушения метаболизма тромбопоэтина и наличия антитромбоцитарных антител, может быть обусловлена также синтезом двух важных ингибиторов тромбоцитов — оксида азота (NO) и простациклина. Продуцируемые эндотелием сосудов, эти ингибиторы тромбоцитов могут способствовать нарушению активации тромбоцитов [51]. Являясь мощным модулятором агрегационного процесса, оксид азота отра-

жает состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.

Изучена роль специфического мембранного белка, экспрессируемого на поверхности интактного эндотелия сосудов у больных ЦП, — тромбомодулина [52, 53]. Авторы заявляют, что в физиологических условиях тромбомодулин, связываясь с тромбином, блокирует его прокоагулянтные эффекты, синхронно активизируя протеин С, способствует инаktivации формирования тромбина, что свидетельствует о частичной рефрактерности плазмы пациентов к антикоагулянтам. Этот эффект авторы объясняют опосредованным действием тромбомодулина, хотя резистентность плазмы может быть обусловлена значительным увеличением концентрации фактора III и уменьшением концентрации протеина С в плазме. Вопрос о значимости динамического уровня тромбомодулина как маркера эндотелиальной дисфункции у больных ЦП остается без ответа [54, 55]. По данным исследователей [55], изменения в системе гемостаза и повышенный риск коагулопатических осложнений у больных ЦП обусловлены также существенными изменениями в эндотелии внутри- и внепеченочных сосудистых магистралей.

В последние годы многие авторы [54–60] отмечают приоритетную роль эндотелиальной дисфункции в развитии тромбоза воротной вены. В физиологических условиях эндотелий сосудов препятствует агрегации, коагуляции крови, вазоконстрикции, синтезируя оксид азота, простациклин, антитромбин III. При повреждении сосудистой стенки эндотелий становится инициатором активации прокоагулянтных компонентов и вазоконстрикции, синтеза вазоактивных веществ, обладающих агрегационными и прокоагуляционными эффектами (тромбоксан, тканевой тромбопластин, ингибитор VIII, XI факторов свертывания, ФФВ, эндотелины).

Основываясь на результатах исследования состояния системы гемостаза у 156 больных ЦП с учетом его нозологических причин (вирусной этиологии у 100 больных, алкогольной — у 56), группой авторов констатировано, что при вирусном ЦП коагулопатические нарушения характеризуются гипокоагуляцией, при алкогольном ЦП — гиперкоагуляцией [6]. Однако исследователи считают, что схожесть основных интегральных лабораторных маркеров создает значительные трудности в дифференциальной диагностике ДВС-синдрома и гиперкоагуляционных нарушений, что ставит под сомнение возможность развития ДВС-синдрома у больных ЦП [7]. Правомочность концепции перманентной активации прокоагулянтных и антикоагулянтных звеньев системы гемостаза применительно к ЦП обоснована особенностью и специфичностью поражения тканевых структур печени и функци-



ональных нарушений, развивающихся при этом заболевании. Многие авторы считают, что, в соответствии с классической триадой Р. Вирхова, все патофизиологические и патогенетические механизмы, лежащие в основе ДВС-синдрома, включающие повреждение эндотелия сосуда, изменение реологических свойств крови по типу увеличения ее коагуляционной активности и замедление скорости кровотока, присутствуют у пациентов с ЦП. Нарушение функционирования гепатоцитов, а также повышение уровня цитокинов способствуют активации свертывающей системы вследствие увеличения в ней концентрации прокоагулянтов (тромбин, тромбопластин). Вместе с тем грубые морфоструктурные и функциональные нарушения, обусловленные прогрессирующим ЦП, сопровождаются угнетением противосвертывающей (антитромбин III, протеин С) и фибринолитической (плазминоген) активности гемостаза, активацией лейкоцитов, синтезирующих мощные антиоксиданты и медиаторы воспаления (цитокины). Последние, последовательно вызывая гибель клеток сосудистого эндотелия, повышая агрегационный потенциал лейкоцитов и способствуя их адгезии к поврежденному эндотелию, могут приводить к фатальным тромбозам [52, 53, 55–59].

Представленные данные литературы показывают, что нарушения в системе гемостаза у больных ЦП носят многофакторный и разнонаправленный характер. Клиническая манифестация отдельных вариантов (форм) коагулопатических нарушений зависит от характера дисбаланса концентрации про- и антикоагулянтных компонентов, активаторов и ингибиторов фибринолиза. До сих пор многие ключевые аспекты патогенетических механизмов, касающиеся коагулопатических нарушений различных звеньев системы гемостаза у пациентов с ЦП, остаются не до конца изученными. Существующая противоречивость взглядов на ключевые аспекты этой проблемы и представления о характере и частоте нарушений в отдельных звеньях гемостатического гомеостаза, а также результаты специальных исследований последних десятилетий ставят под сомнение постоянство и однонаправленность коагулопатических осложнений у больных ЦП в формате кровотечения. Это диктует необходимость пересмотра традиционного и укоренившегося мнения о том, что коагулопатия, развивающаяся в системе гемостаза у этих пациентов, сопровождается в основном кровотечением. В контексте этого вопроса, с учетом результатов современных исследований, можно предполагать, что нарушения в системе гемостаза при ЦП представляют собой различные клинические сценарии развития коагулопатических осложнений с исключением вероятности трансформации одного синдрома в другой. Это обстоятель-

ство диктует необходимость разработки более эффективных и высокоинформативных диагностических лабораторных тестов, позволяющих прогнозировать риск “коагулофилии”, идентифицировать их характер и контролировать состояние системы гемостаза в зависимости от формата (вида) коагулопатических осложнений (кровотечение или тромбоз) у больных ЦП. Это имеет важное практическое значение для выбора адекватной тактики лечения. Для достижения междисциплинарного консенсуса необходимы рандомизированные контролируемые исследования, направленные на оценку диагностической значимости лабораторных тестов в прогнозировании кровотечения или тромбоза, и их метаанализ.

### Участие авторов

Алиев С.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Алиев Э.С. — сбор и обработка материала, статистическая обработка.

### Authors participation

Aliiev S.A. — concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Aliiev E.S. — collection and analysis of data, statistical analysis.

### Список литературы [References]

1. Lisman T., Porte R.J. Pathogenesis, prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with liver disease. *Res. Pract. Thromb. Hemost.* 2017; 1 (2): 150–161. <https://doi.org/10.1002/rth2.12028>
2. Lentschener C., Flaujac C., Ibrahim F., Gouin-Thibault I., Bazin M., Sogni Ph., Samama C.-M. Assessment of homeostasis in patients with cirrhosis: relevance of the ROTEM tests? A prospective, cross-sectional study. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016; 33 (2): 126–133. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000322>
3. Богусевич С.А. Клинико-гемостазиологические нарушения в патогенезе циррозов печени различной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2013. 23 с. [Bogushevich S.A. *Kliniko-gemostaziologicheskie narusheniya v patogeneze cirrozov pecheni razlichnoy etiologii* [Clinical and hemostatic disorders in the pathogenesis of liver cirrhosis of various etiologies: abst. dis. ... cand. med. sci.]. Tomsk, 2013. 23 p. (In Russian)]
4. Корой П.В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени: дис. ... докт. мед. наук. Ставрополь, 2011. 333 с. [Koroy P.V. *Kliniko-patogeneticheskoe i prognosticheskoe znachenie narushenij gemostaticheskogo gomeostaza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni* [Clinical, pathogenetic and prognostic significance of value of hemostatic homeostasis disorders in chronic liver diseases: dis. ... doct. med. sci.]. Stavropol, 2011. 333 p. (In Russian)]

5. Somani V., Amarapurkar D., Shah A. Thromboelastography for assessing the risk of bleeding in patients with cirrhosis-moving closer. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 7 (4): 284–289. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.03.001>
6. Ларина Н.Н., Галимзянов Х.М., Левитан Б.Н., Иванников В.В. Патология системы гемостаза и этиология циррозов печени. Астраханский медицинский журнал. 2011; 6 (1): 77–79.  
[Larina N.N., Galimzyanov H.M., Levitan B.N., Ivannikov V.V. Pathology of the hemostasis and liver cirrhosis etiology. *Astrakhan Medical Journal.* 2011; 6 (1): 77–79. (In Russian)]
7. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010; 12 (2): 82–91.  
[Minov A.F., Dzyadzhko A.M., Rummo O.O. Hemostatic disorders in liver disease. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2010; 12 (2): 82–91. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2010-2-82-91> (In Russian)]
8. Mackavey C.I., Hanks R. Hemostasis, coagulation abnormalities and liver disease. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 2013; 25 (4): 435–446. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2013.09.001>
9. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., Lemma L., Jovani M., Rebulla P., Mannucci P. Global hemostasis tests in patients with cirrhosis before and after prophylactic platelet transfusion. *Liver Int.* 2013; 33 (3): 362–367. <https://doi.org/10.1111/liv.12038>
10. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr. Opin. Hematol.* 2015; 22 (5): 406–412. <https://doi.org/10.1097/MOH.0000000000000164>
11. Hungenholtz G.C., Adelmeijer J., Meijers J.C., Porte R.J., Stravitz R.T., Lisman T. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS 13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology.* 2013; 58 (2): 752–761. <https://doi.org/10.1002/hep.26372>. PMID: 23468040
12. Kleiegris M.-C., Boc M.H.A., Roest M., Heskens Y., ten Cate-Hoek A., Van Deursen C., Spronk H.M.H., Reitsma P.H., De Groot P.G., ten Cate H., Koek G. Cirrhosis patients have a coagulopathy that is associated with decreased clot formation capacity. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12 (10): 1647–1657. <https://doi.org/10.1111/j.th.12706>
13. Mucino-Bermejo J., Carrillo-Esper R., Mendez-Sanchez N., Uribe M. Thrombosis and hemorrhage in the critically ill cirrhotic patients: five years retrospective prevalence study. *Ann. Hepatol.* 2015; 14 (1): 93–98. PMID: 25536646
14. Wan J., Roberts L.N., Hendrix W., Konings J., Ow T.-W., Rabinowich L., Barbouti O., de Laat B., Arya R., Patel V.C., Roest M., Lisman T., Bernal W. Whole blood thromb in generation profiles of patients with cirrhosis explored with a near patient assay. *J. Thromb. Haemost.* 2020; 18 (4): 834–843. <https://doi.org/10.1111/jth.14751>
15. Drolz A., Horvatits T., Roedl K., Rutter K., Staufer K., Kneidinger N., Holzinger U., Zauner Ch., Schellonogowski P., Heinz G., Perkmann T., Kluge S., Trauner M., Fuhrmann V. Coagulation parameters and major bleeding in critically ill patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2016; 64 (2): 556–568. <https://doi.org/10.1002/hep.28628>
16. Roberts J.R., Bamba K. Balanced coagulopathy in cirrhosis-clinical implications: a teachable moment. *JAMA Intern. Med.* 2014; 174 (11): 1723–1724. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.4023>
17. Leonardi T., De Maria N., Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin. Mol. Hepatol.* 2017; 23 (1): 13–21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>
18. Hungenholtz G.C.G., Macrae F., Abdelmeijer J., Dulfes S., Porte R.J., Lisman T., Ariens R.A. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 (5): 1054–1066. <https://doi.org/10.1111/jth.13278>
19. Kujovich J.L. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology Am. Soc. Hemotol. Educ. Program.* 2015; 2015: 243–249. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2015.1.243>
20. Intagliata N., Henry Z., Maitland H., Shah N.L., Argo C.K., Northup P.G., Caldwell S.H. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig. Dis. Sci.* 2016; 61 (6): 1721–1727. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-4012-2>
21. Shatzel J., Dulai P.S., Harbin D., Cheung H., Reid T.N., Kim J., James S.L., Khine H., Batman S., Whyman J., Dickson R.S., Ornstein D.L. Safety and efficacy of pharmacological thromboprophylaxis for hospitalized patients with cirrhosis. A single center retrospective cohort study. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13 (7): 1245–1253. <https://doi.org/10.1111/jth.13000>
22. De Pierti L., Bianchini M., Montalti R., De Maria N., DiMaria T., Begliomini B., Gerunda G.E., di Benedetto F., Garsia-Tsao G., Villa E. Thromboelastography guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy. A randomized controlled trial. *Hepatology.* 2016; 63 (2): 566–573. <https://doi.org/10.1002/hep.28148>
23. Stine J.G., Niccum B.A., Zummet A.N., Intagliata N., Caldwell H.S., Argo K.C., Northup P.G. Increased risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Transpl. Gastroenterol.* 2018; 9 (3): 140. <https://doi.org/10.1038-s41424-018-0002-y>
24. Qi X., De Stefano V., Li H., Dai J., Guo X., Fan D. Anti-coagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systemic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Intern. Med.* 2015; 26 (1): 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2014.12.002.26>
25. Delgado M.G., Seijo S., Yepes I., Achecar L., Catalina M.V., Garcia-Criado A. et al. Efficacy and safety of anticoagulation in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 10 (7): 776–783. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.012>
26. Ambrosino P., Tarantino L., Di Minno G., Paternoster M., Graziano V., Petitto M., Nasto A., Di Minno M.N.D. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2017; 117 (1): 139–148. <https://doi.org/10.1160/TH.16-06-0450>
27. Kinjo N., Kawanaka H., Akahoshi T., Matsumoto Y., Kamori M., Nagao Y., Hashimoto N., Uehara H., Tomikawa M., Shirabe K., Maehara Y. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *World J. Hepatol.* 2014; 6 (2): 64–71. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i2.64>. PMID: 24575165
28. Harrison M. The misunderstood coagulopathy of liver disease: a review for the acute setting. *West J. Emerg. Med.* 2018; 19 (5): 863–871. <https://doi.org/10.5811/westjem.2018.7.37893>
29. Lisman T., Kleiss S., Patel V.C., Fisher C., Adelmeijer J., Bos S., Singanayagam A., Stoy S.H., Shawcross D.L., Bernal W. In vitro efficacy of pro-anticoagulant strategies in compensated and acute patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2018; 38 (11): 1988–1996. <https://doi.org/10.1111/liv.13882>

30. Sinegre T., Duron C., Lecomte T., Pereira B., Massoulier S., Lamblin G., Abergel A., Leberton A. Increased factor VIII plays a significant role plasma hypercoagulability phenotype of patients with cirrhosis. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (6): 1132–1140. <https://doi.org/10.1111/jth.14011>
31. Saerbruch T., Wong F. Treatment of oesophageal varices in liver cirrhosis. *Digestion.* 2019; 99 (4): 261–266. <https://doi.org/10.1159/000492076>
32. Villanueva C., Graupera I., Aracil C., Alvarado E., Mianana J., Puente A., Hernandez-Gea V., Ardevol A., Pavel O., Colomo A., Concepcion M., Poca M., Torras X., Rene J.M., Guarner C. A randomized trial to assess whether portal pressure guided therapy to prevent variceal rebleeding improves survival in cirrhosis. *Hepatology.* 2017; 65 (5): 1693–1707. <https://doi.org/10.1002/hep.29056>
33. Sauerbruch T., Mengel M., Dollinger M., Zipprich A., Rössle M., Pauther E., Wiest R., Caca K., Hoffmeister A., Lutz H., Schoo R., Lorenzen H., Trebicka J., Appenrodt B., Schepke M., Fimmers R. Prevention of rebleeding from oesophageal varices in patients with cirrhosis receiving small-diameter stents versus hemodynamically controlled medical therapy. *Gastroenterology.* 2015; 149 (3): 660–668e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.011>
34. Pfisterer N., Dexheimer C., Fuchs E.M., Bucsics T., Schwabl P., Mandorfer M. Beta-blockers do not increase efficacy of band ligation in primary prophylaxis but they improve survival in secondary prophylaxis of variceal bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2018; 47 (7): 966–979. <https://doi.org/10.1111/apt.14485>
35. Jakab S.S., Garcia-Tsao G. Screening and surveillance of varices in patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17 (1): 26–29. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.03.012>
36. Wong G.L.H., Liang L.Y., Kwok R., Hui A.J., Tse Y.-K., Chan H.L.-Yu., Wong V.W.-S. Low risk of variceal bleeding in patients with cirrhosis after variceal screening stratified by liver/spleen stiffness. *Hepatology.* 2019; 70 (3): 971–981. <https://doi.org/10.1002/hep.30522>
37. Yang Z.J., Costa K.A., Novelli E.M., Smith R.E. Venous thromboembolism in cirrhosis. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2014; 20 (2): 169–178. <https://doi.org/10.1177/1076029612461846>
38. Iwakiri Y., Shah V., Rockey D.C. Vascular pathology in chronic liver disease and cirrhosis-current status and future directions. *J. Hepatol.* 2014; 61 (4): 912–924. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.05.047>
39. Tripodi A., Chantarangkul V., Primignani M., Clerici M., Dellera A., Aghemo A., Mannucci P.M. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma: considerations on the efficacy of treatment with fresh-frozen plasma. *Intern. Emerg. Med.* 2012; 7 (2): 139–144. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0528-4>
40. Lisman T., Violi F. Cirrhosis as a risk factor for venous thrombosis. *Tromb. Haemost.* 2017; 117 (1): 3–5. <https://doi.org/10.1160/TH.16-10-0782>
41. Lisman T., Bos S., Intagliata N.M. Mechanisms of enhanced thrombin-generating capacity in patients with cirrhosis. *J. Thromb. Haemost.* 2018; 16 (6): 1128–1131. <https://doi.org/10.1111/jth.14020>
42. Monereo Minoz M., Aguilera Garcia S.G., De la Barreda Hauser S., Gonzales-Reimere E. Cryptogenetic liver cirrhosis and prothrombotic mutations. A mere association? *Rev. Esp. Enfermed. Dig.* 2016; 108 (9): 588–591. <https://doi.org/10.17235/reed.2015.3871/2015>
43. Kremers R.M., Kleinegris M.-C., Ninivaggi M., De Laat B., Ten Cate Hugo, Koek H.G., Wagenvoort R.J., Hemker C.H. Decreased prothrombin conversion and reduced thrombin inactivation explain rebalanced thrombin generation in liver cirrhosis. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0177020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177020>
44. Younossi Z.M., Stepanova M., Afendy M., Fang Y., Younossi Y., Mir H. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9 (6): 524–530. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.020>
45. O'Leary J.G., Greenberg C.H. AGA clinical practice update coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019; 157 (1): 34–43. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.070>
46. Tripodi A., Primignani M., Lemma L., Chantarangkul V., Mannuccio P.M. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2013; 59 (2): 265–270. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.03.036>
47. Yilmaz V.T., Dincer D., Arci B., Cetinkaya R. Significant association between serum levels of von Willibrand factor (vWF) antigen with stages of cirrhosis. *Eur. J. Med.* 2015; 47 (1): 21–25. <https://doi.org/10.5152/eajm.2014.00.16>
48. Kalambokis G.N., Oikonomou A., Christon L., Tsianos E.V., Christodoulou D., Baltayiannis G. Von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *J. Hepatol.* 2016; 65 (5): 921–929. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.002>
49. Afdhal N.H., Dusheiko G.M., Glannini E.G., Chen P.-J., Han K.-H., Mohsin A., Rodzinez-Torres M., Rugina S., Bakulin I., Lawitz E., Shiffman M.L., Tayyab G.-U.-N., Poordad F., Kamel J.M., Brainsky A., Geib J., Vasey S.V., Patwardhan R., Campbell F.M., Theodore D. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2014; 146 (2): 442–452e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.012>. Epub 2013 Oct 12
50. Temel T., Cansu D.U., Temel H.E., Ozakyol A.H. Serum thrombopoietin levels and its relationship with thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepat. Mon.* 2014; 14 (5): e18556. <https://doi.org/10.5812/hepatmon18556>
51. Iwakiri Y., Kim M.Y. Nitric oxide in liver diseases. *Trends Pharmacol. Sci.* 2015; 36 (8): 524–536. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.05.001>
52. Rassi A.B., Damico A.E., Tripodi A., Da Rocha T.R., Migta Y.B., Ferreira M.C., Carrilho J.F., Farias A.Q. Fresh frozen plasma transfusion in patients with cirrhosis and coagulopathy: effect on conventional coagulation tests and thrombomodulin-modified thrombin generation. *J. Hepatol.* 2020; 72 (1): 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.008>
53. Sinegre Th., Abergel A., Sapin A.F., Lamblin G., Marques-Verdier A., Duron C., Leberton A. Low sensitivity to the action of thrombomodulin in cirrhotic patients. Interest of thrombography. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2016; 74 (2): 203–212. <https://doi.org/10.1684/abc.2015.1111>
54. Vairappan B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: role of inflammation and oxidative stress. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (3): 443–459. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.443>
55. Di Pascoli M., Divi M., Rodriguez-Vilarrupla A., Rosado E., Garcia-Sancho J., Vilaseca M., Bosch J., Garcia-Pagan J.C. Resveratrol improves intrahepatic endothelial dysfunction and reduces hepatic fibrosis and portal pressure in cirrhotic rats.

- J. Hepatol.* 2013; 58 (5): 904–910.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.012>
56. Rodriguez-Vilarrupla A., Lavina B., Garcia-Caldero H., Russo L., Rosado E., Roglans N., Boch J., Garcia-Pagain J.C. PPAR  $\alpha$  activation improves endothelial dysfunction and reduces fibrosis and portal pressure in cirrhosis rats. *Hepatology*. 2012; 56 (5): 1033–1039. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.008>
57. Wani Z.A., Bhat R.A., Bhadoria A.S., Maiwall R. Extrahepatic portal vein obstruction and portal vein thrombosis in special situations: need for a new classification. *Saudi J. Gastroenterol.* 2015; 21 (3): 129–138. <https://doi.org/10.4103/1309-3767.157550>
58. Chen H., Liu L., Qi X., He C., Wu F., Fan D., Han G. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 28 (1): 82–89.  
<https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000482>
59. Girsleanu I., Trifan A., Stancin C., Sfarti C. Portal vein thrombosis in cirrhotic patients – it is always the small pieces that make the big picture. *World J. Gastroenterol.* 2018; 24 (39): 4419–4427. <https://doi.org/10.3748/wjg.24i394419>
60. Primignani M., Tosetti G., La Mura V. Therapeutic and clinical aspects of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *World J. Hepatol.* 2015; 7 (29): 2906–2912.  
<https://doi.org/10.4254/wjgv.7.i.29.2906>

## Сведения об авторах [Authors info]

**Алиев Садай Агалароглы** – доктор мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней №1, Азербайджанский медицинский университет. <http://orcid.org.0000-0002-3974-0781>. E-mail: sadayaliyev1948@mail.ru

**Алиев Эмиль Садайоглы** – канд. мед. наук, хирург-ординатор кафедры хирургических болезней №1, Азербайджанский медицинский университет. <http://orcid.org.0000-0002-2848-7370>. E-mail: emil\_aliyev\_85@mail.ru

**Для корреспонденции\*:** Алиев Садай Агалароглы – AZ 1001, Баку, ул. Л. Толстого, д. 89, Республика Азербайджан. Тел.: 050-752-18-18. E-mail: sadayaliyev1948@mail.ru

**Saday A. Aliyev** – Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Azerbaijan Medical University. <http://orcid.org.0000-0002-3974-0781>. E-mail: sadayaliyev1948@mail.ru

**Emil S. Aliyev** – Cand. of Sci. (Med.), Resident of the Department of Surgical Diseases No. 1, Azerbaijan Medical University. <http://orcid.org.0000-0002-2848-7370>. E-mail: emil\_aliyev\_85@mail.ru

**For correspondence\*:** Saday A. Aliyev – 89, L. Tolstoy str., Baku, AZ 1001, Azerbaijan. Phone: 050-752-18-18. E-mail: sadayaliyev1948@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 21.06.2020.  
Received 21 June 2020.

Принята к публикации 29.09.2020.  
Accepted for publication 29 September 2020.