

## Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть II. Холестатические заболевания печени и гемостаз

В. И. Решетняк<sup>1</sup>, И. В. Маев<sup>1</sup>, Т. М. Решетняк<sup>2</sup>, С. В. Журавель<sup>3</sup>, В. М. Писарев<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Россия, 127473, г. Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1

<sup>2</sup> НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой,

Россия, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

<sup>3</sup> НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ,

Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

<sup>4</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,

Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

## Liver Disease and Hemostasis (Review) Part 2. Cholestatic Liver Disease and Hemostasis

Vasiliy I. Reshetnyak<sup>1</sup>, Igor V. Maev<sup>1</sup>, Tatiana M. Reshetnyak<sup>2</sup>,  
Sergei V. Zhuravel<sup>3</sup>, Vladimir M. Pisarev<sup>4</sup>

<sup>1</sup> A. I. Evdokimov Moscow State University of medicine and dentistry, Ministry of Health of Russia, 20 Delegatskaya Str., Build 1, 127473 Moscow, Russia

<sup>2</sup> V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology,

34A Kashirskoye highway, Moscow 115522, Russia

<sup>3</sup> N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department,

3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russia

<sup>4</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,

25 Petrovka Str., Build. 2, 107031 Moscow, Russia

Наличие или развитие нарушений функций печени может существенно осложнять течение критических и терминальных состояний. Системные нарушения гемостаза нередко являются ведущими у пациентов реаниматологического профиля с холестатическими заболеваниями печени, поэтому изучение механизмов их развития может внести вклад в понимание развития полиорганной недостаточности при критических состояниях.

В обзоре представлены современные данные об изменениях показателей гемостаза у пациентов с холестатическими заболеваниями печени, предлагается механизм развития таких нарушений, в котором участвуют фосфолипиды мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов. Обосновывается предположение о том, что склонность к тромбозам у пациентов с холестатическими заболеваниями печени обусловлена повышенным накоплением желчных кислот в системном кровотоке. Приведены данные о том, что при антифосфолипидном синдроме предрасположенность к образованию тромбов обусловлена изменениями фосфолипидного состава мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток сосудов, возникающими в результате их взаимодействия с циркулирующими антифосфолипидными антителами. Обосновано положение о том, что познание механизмов, лежащих в основе развития изменений в системе свертывания крови при нарушениях функций печени, поможет поиску новых путей обеспечения оптимальной коррекции нарушений гемостаза у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

**Ключевые слова:** гемостаз; нарушения коагуляции; холестатические заболевания печени

The presence or development of liver disorders can significantly complicate the course of critical illness and terminal conditions. Systemic hemostatic disorders are common in Intensive Care Units patients with cholestatic liver diseases, so the study of the mechanisms of their development can contribute to the understanding of the development of multiorgan failure in critical illness.

The review discusses current data on changes in hemostatic parameters in patients with cholestatic liver diseases, proposes a mechanism for the development of such disorders, which involve interactions of phospholipids with platelet and endotheliocyte membranes. It is suggested that a trend for thrombosis in patients with cholestatic liver disease is due to increased accumulation of bile acids in the systemic circulation. Available data demonstrate that the antiphospholipid syndrome may predispose to the formation of blood clots due to alterations of phospholipid composition of membranes of platelets and vascular endothelial cells by circulating

**Адресс для корреспонденции:**

Василий Иванович Решетняк  
E-mail: vasilii.reshetnyak@yandex.ru

**Correspondence to:**

Vasiliy I. Reshetnyak  
E-mail: vasilii.reshetnyak@yandex.ru

antiphospholipid antibodies. Clarifying the mechanisms contributing to changes of the blood coagulation system parameters in liver disorders will aid to development of optimal correction of hemostatic disorders in patients with chronic liver diseases.

**Keywords:** hemostasis; disorders of coagulation; cholestatic liver diseases

DOI:10.15360/1813-9779-2019-6-80-93

## Введение

Система гемостаза представляет собой совокупность механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов. В ее функционировании принимают участие факторы свертывающей, противосвертывающей (антикоагулянтной) и фибринолитической систем крови. Изменение функционального состояния одного из звеньев в системе гемостаза пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности других компонентов. Нарушение функциональных взаимосвязей при прогрессировании заболевания печени может привести как к увеличению риска кровотечения, так и развития тромбоза [1–5]. В предыдущей части обзора обсуждалось развитие склонности к кровотечениям у пациентов с нехолестатическими заболеваниями печени в ходе течения заболевания [2], в то время как при холестатических заболеваниях печени в процессе прогрессирования болезни отмечалась склонность к тромбообразованию [5–7]. Во второй части обзора обсуждаются вопросы нарушений в системе гемостаза у пациентов с холестатическими заболеваниями печени и с повреждениями печени сосудистого генеза, которые, как правило, сопровождаются гиперкоагуляцией. Предложен новый механизм развития нарушений в системе гемостаза при холестатических заболеваниях печени.

**Холестатические повреждения печени и гемостаз.** К хроническим холестатическим повреждениям печени относятся первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз (ПБЦ) [9], и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). ПБХ является хроническим холестатическим, гранулематозным и воспалительно-деструктивным поражением междольковых и септальных желчных протоков, которое может быть вызвано аутоиммунным механизмом с потенциальной тенденцией прогрессировать в цирроз [10–13]. ПБХ характеризуется опосредованной цитотоксическими Т клетками деструкцией эпителиоцитов, выстилающих мелкие внутрипеченочные желчные протоки. Это приводит к дуктулопении и стойкому внутрипеченочному холестазу, кото-

## Introduction

The hemostasis represents a set of mechanisms that ensure the preservation of the liquid status of the blood, the prevention and stopping of bleeding, as well as the integrity of blood vessels. Coagulation factors, anticoagulant (anti-blood clotting) and fibrinolytic systems of blood are the functioning components of the hemostasis. Alterations of one components of hemostasis in patients with chronic liver diseases are accompanied by compensatory shifts in the activity of other components. Altered relationships within the hemostasis during the progression of liver disease increase the risk of bleeding or thrombosis [1–5]. In the previous part of the review, the development of the tendency to bleeding in patients with non-cholestatic liver diseases during the course of the disease was discussed [2], while in cholestatic liver diseases, the tendency to thrombosis was noted during the progression of the disease [5–7]. The second part of the review discusses the issues of hemostasis alterations in patients with cholestatic liver diseases and liver lesions due to vascular damages, which are commonly accompanied by hypercoagulation. A new mechanism for the development of disorders in the hemostatic system in cholestatic liver diseases is proposed.

### **Cholestatic liver damage and hemostasis.**

Chronic cholestatic liver damage includes primary biliary cholangitis (PBC), formerly known as primary biliary cirrhosis [9], and primary sclerosing cholangitis (PSC). PBC is a chronic cholestatic, granulomatous and inflammatory-destructive lesion of the interlobular and septal bile ducts, which can be caused by an autoimmune mechanism with a potential tendency to progress into cirrhosis [10–13]. PBC is characterized by cytotoxic T cell-mediated destruction of epithelial cells lining the small intrahepatic bile ducts. This leads to ductulopenia and persistent intrahepatic cholestasis, which in the terminal stage causes the development of cirrhosis and liver failure.

PSC is a fairly rare chronic cholestatic liver disease characterized by inflammation, obliteration and fibrosis of the intra- and extrahepatic bile ducts, the development of biliary cirrhosis, portal hypertension and liver insufficiency [14]. In both PBC and PSC, the main pathological changes in the liver occur in the intrahepatic bile ducts. This leads to altered bile evacuation processes, accompanied by intrahepatic cholestasis. The latter in the early

рый в терминальной стадии обуславливает развитие цирроза и печеночной недостаточности.

ПСХ — довольно редкое хроническое холестатическое заболевание печени, характеризующееся воспалением, облитерацией и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков, развитием билиарного цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности [14]. Как при ПБХ, так и при ПСХ основные патологические изменения в печени происходят во внутривнутрипеченочных желчных протоках. Это приводит к нарушению желчевыделения, сопровождающегося внутривнутрипеченочным холестазом. Последний на ранних стадиях заболевания мало влияет на белково-синтетическую функцию печеночных клеток. Система гемостаза при этом довольно устойчива к развивающемуся внутривнутрипеченочному холестазу. Прокоагуляционные, антикоагуляционные и фибринолитические показатели на ранних стадиях заболевания зачастую остаются в пределах нормальных значений [15, 16].

Пациенты с холестатическими заболеваниями печени характеризуются нормальными или повышенными показателями коагуляции: более высокий уровень ингибитора активации плазминогена 1 (ИАП-1) по сравнению с заболеваниями печени другой этиологии уравнивает повышенную активность тканевого активатора плазминогена (ТАП). И лишь на поздних стадиях заболевания за счет длительного токсического воздействия избыточных желчных кислот на структуру гепатоцита, происходит нарушение его функции, в том числе и белково-синтетической. Поэтому при холестатических заболеваниях печени изменения в свертывающей системе крови менее выражены, чем при циррозах печени вирусной и алкогольной природы. Лишь на очень поздних стадиях заболевания развивается печеночно-клеточная недостаточность и портальная гипертензия. Выживаемость при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при портальной гипертензии этих пациентов выше, чем при нехолестатических циррозах печени [17, 18].

В коагулограмме наблюдается удлинение тромбинового времени (ТВ) при нормальных значениях активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и протромбинового времени (ПВ); содержание фибриногена остается в пределах нормы или повышается. В связи с недостаточным количеством желчных кислот, поступающих в кишечник при ПСХ и ПБХ, отмечается уменьшение абсорбции из тонкого кишечника жирорастворимых витаминов, в том числе витамина К. Витамин К является обязательным кофактором для синтеза биологически активных форм факторов II, VII, IX, X, XIII и естественных антикоагулянтов, протеи-

stages of the disease has minor effect on the protein synthesis in liver cells. The hemostatic system is relatively resistant to developing intrahepatic cholestasis. Procoagulation, anticoagulation and fibrinolytic parameters in the early stages of the disease often remain within the normal values [15, 16].

Patients with cholestatic liver diseases are characterized by normal or increased coagulation. Higher level of plasminogen activation inhibitor 1 (PIA-1), may compensate the increased activity of the tissue plasminogen activator (tPA). Only in the later stages of the disease due to the long-term toxic effects of excess bile acids on the structure of the hepatocytes, their function including synthetic is corrupted. Therefore, in cholestatic liver diseases, changes in the blood coagulation system are less significant than they are for patients diagnosed with viral or alcoholic liver cirrhosis. Only at very late stages of the disease the hepatic cell failure and portal hypertension are developing. Survival in bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach in patients with portal hypertension is higher than in non-cholestatic cirrhosis of the liver [17, 18].

In the coagulogram, there are elongations of thrombin time (TT) and normal values of both activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT); the fibrinogen content remains within the normal range or increases. Due to the insufficient amount of bile acids entering the intestine in PSC and PBC, there is a decrease in the absorption of fat-soluble vitamins from the small intestine, including vitamin K. Vitamin K is a mandatory cofactor for the synthesis of biologically active forms of factors II, VII, IX, X, XIII and natural anticoagulants, proteins C and S. Vitamin K deficiency may affect the calcium-binding sites of the thrombin-thrombomodulin-protein C complex [19]. When the  $\gamma$ -carboxylation is damaged due to vitamin K deficiency or the action of its antagonists, inactive forms of these factors are formed.

There is evidence that hyperfibrinolysis may develop due to high levels of endotoxins in blood plasma [7, 20]. Until now, it remains problematic to predict whether hyperfibrinolysis might develop, which is not detected by laboratory tests in patients with cholestatic liver damage due to stress factors (infection, surgery). Despite the fact that patients with cholestatic liver diseases in the terminal stage of hepatic cell failure form inactive forms of clotting factors and may develop hyperfibrinolysis, they do not have a tendency to bleed [7]. On the contrary, activation of coagulation is a sign of alteration of the blood coagulation system in cholestatic liver diseases [21–24]. When conducting coagulation tests in patients with cholestatic liver diseases, the increases in platelet activity, Willebrand factor level and a decrease in the activity of ADAMTS-13 metalloproteinase are commonly found [22, 25, 26]. Pihusch R. et al. shown the platelet function to differ

нов С и S. Дефицит витамина К может влиять на кальций-связывающие сайты комплекса тромбин-тромбомодулин-белок С [19]. При нарушении  $\gamma$ -карбоксилирования вследствие дефицита витамина К или действия его антагонистов образуются неактивные формы этих факторов.

Имеются данные о том, что может развиваться гиперфибринолиз, обусловленный высоким уровнем эндотоксинов в плазме крови [7, 20]. До сих пор остается проблематичным предугадать, разовьется ли гиперфибринолиз, который лабораторно не выявляется у пациентов в стабильном состоянии с холестатическим повреждением печени, возникшими в результате воздействия стрессовых факторов (инфекция, оперативное вмешательство). Несмотря на то, что у пациентов с холестатическими заболеваниями печени в терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности образуются неактивные формы факторов свертывания и может развиваться гиперфибринолиз, склонности к кровотечениям у них не наблюдается [7]. Наоборот, признаками нарушения системы свертывания крови при холестатических заболеваниях печени является активация коагуляции [21–24]. При проведении коагуляционных тестов у пациентов с холестатическими заболеваниями печени часто отмечается увеличение активности тромбоцитов, уровня фактора Виллебранда и снижение активности металлопротеиназы ADAMTS-13 [22, 25, 26]. Pihusch R. et al. показали, что функция тромбоцитов различается у пациентов с холестатическим и нехолестатическим повреждением печени и является стабильной или даже гиперактивной у пациентов с ПСХ и ПБХ [22].

Тромбоэластография (ТЭГ) выявляет гиперкоагуляцию у пациентов ПСХ и ПБХ задолго до стадии развития цирроза, но не у пациентов с вирусным гепатитом С [22, 26]. Гиперкоагуляция по ТЭГ при ПСХ ассоциируется с более высоким уровнем фибриногена [22, 26]. При проведении рутинных коагуляционных тестов, у пациентов с холестатическими заболеваниями печени часто выявляется заметное повышение количества тромбоцитов и уровня фибриногена [21]. При этом считается, что высокая концентрация фибриногена у пациентов с холестатическими заболеваниями и гепатоцеллюлярной карциномой не ведет к повышению образования сгустков, так как большая часть его нефункциональна [27]. При этом было показано, что у пациентов с первичным билиарным холангитом обнаружена более высокая частота тромбозов в портальном венозном кровотоке. Ben-Ari Z. et al. использовали тромбоэластографию (TEG) для оценки системы гемостаза у пациентов с ПСХ и ПБХ [21]. Тромбоэластография и тромбоэла-

in patients with cholestatic and noncholestatic liver damage and to be stable or even hyperactive in patients with PSC and PBC [22].

Thromboelastography (TEG) reveals the hypercoagulation in patients with PSC and PBC long before the stage of cirrhosis, but not in patients with viral hepatitis C [21, 22, 26]. Hypercoagulation by TAG in PBC and PSC patients is associated with higher fibrinogen levels [22, 26]. During routine coagulation tests, patients with cholestatic liver disease often demonstrate a marked increase in the number of platelets and fibrinogen levels [21]. At the same time, it is believed that the high concentration of fibrinogen in patients with cholestatic diseases and hepatocellular carcinoma does not lead to increased clot formation, since most of it is non-functional [27]. It was shown that patients with primary biliary cholangitis showed a higher incidence of thrombosis in the portal venous blood flow. Ben-Ari z et al. employed TEG to assess the hemostatic system in patients with PSC and PBC [21]. TEG and thromboelastometry (ROTEM) are generally accepted coagulation tests that allow evaluating the specific components of the plasma coagulation system and blood cells [28, 29]. TEG allows determining the interaction of plasma coagulation factors, platelets and other blood cells. Based on the three parameters of the thromboelastogram, the authors showed that patients with PSC and PBC exhibit hypercoagulation (PBC 28%, PSC 43%) compared to patients with noncholestatic cirrhosis (5%),  $P=0.005$  and  $P=0.0005$ , respectively, and compared with healthy volunteers ( $P=0.005$  for PBC and  $P=0.00001$  for PSC) [21].

Patients with PBC and PSC who experience hypercoagulability were found to possess a low level of natural anticoagulants (proteins S and C and/or antithrombin III [16, 30]. This is due to alterations of the protein-synthetic function of hepatocytes and a lack of vitamin K. Proteins C and S belong to vitamin K-dependent glycoproteins that are synthesized by hepatocytes. It is believed, that the low concentrations of vitamin K-dependent glycoproteins C and S may contribute to increased thrombosis. In cholestatic liver damage, an imbalance between decreased level of natural anticoagulants and decreased concentration of blood clotting factors leads to the development of hypercoagulation. The initiators of the development of hypercoagulation in cholestatic liver diseases can be bile acids, appearing in high concentrations in the common bloodstream. Normally, bile acids carry out enterohepatic circulation and practically do not get into the blood flow [31].

Getting into the common bloodstream, in patients with intrahepatic cholestasis the bile acids affect the phospholipid composition of the cytoplasmic membranes of the blood cells and vascular endothelium, breaking the transverse asymmetry

стометрия (ROTEM) являются общепринятыми тестами коагуляции, которые позволяют оценить свойства крови, содержащей все клетки крови и компоненты свертывающей системы плазмы [28, 29]. TEG позволяет определять взаимодействие плазменных факторов свертывания, тромбоцитов и других клеток крови. На основе трех параметров тромбоэластограммы, авторы показали, что у пациентов с ПСХ и ПБХ наблюдается гиперкоагуляция (ПБХ 28%, ПСХ 43%) по сравнению с пациентами, имеющими нехолестатический цирроз печени (5%),  $p=0,005$  и  $p=0,0005$  соответственно и по сравнению со здоровыми добровольцами ( $p=0,005$  для ПБХ и  $p=0,00001$  для ПСХ) [21].

У пациентов с ПСХ и ПБХ, у которых определяется гиперкоагуляция, также отмечается низкий уровень естественных антикоагулянтов (протеина S, С и/или антитромбина III) [16, 30]. Это обусловлено нарушением белково-синтетической функции гепатоцитов и недостатком витамина К. Протеины С и S — витамин-К-зависимые гликопротеины, синтезируются преимущественно гепатоцитами. Низкая концентрация витамин-К-зависимых гликопротеинов С и S может способствовать повышенному тромбообразованию. При холестатических повреждениях печени дисбаланс между снижением уровня естественных антикоагулянтов и снижением концентрации факторов свертывания крови приводит к развитию гиперкоагуляции. Инициаторами развития гиперкоагуляции при холестатических заболеваниях печени могут выступать желчные кислоты, появляющиеся в повышенной концентрации в общем кровотоке. В норме желчные кислоты осуществляют энтерогепатическую циркуляцию и в общий кровоток практически не попадают [31].

Попадая в общий кровоток, у пациентов с внутрипеченочным холестазом желчные кислоты способны влиять на фосфолипидный состав цитоплазматических мембран форменных элементов крови и эндотелия сосудов, нарушая поперечную асимметрию мембран. Желчные кислоты, являясь сильными детергентами, могут захватывать нейтральные фосфолипиды с внешнего лепестка цитоплазматической мембраны форменных элементов крови и эндотелиоцитов (рис.) При этом отрицательно заряженные фосфолипиды, могут «перескакивать» по механизму «flip-flop» с внутреннего лепестка цитоплазматической мембраны на внешний.

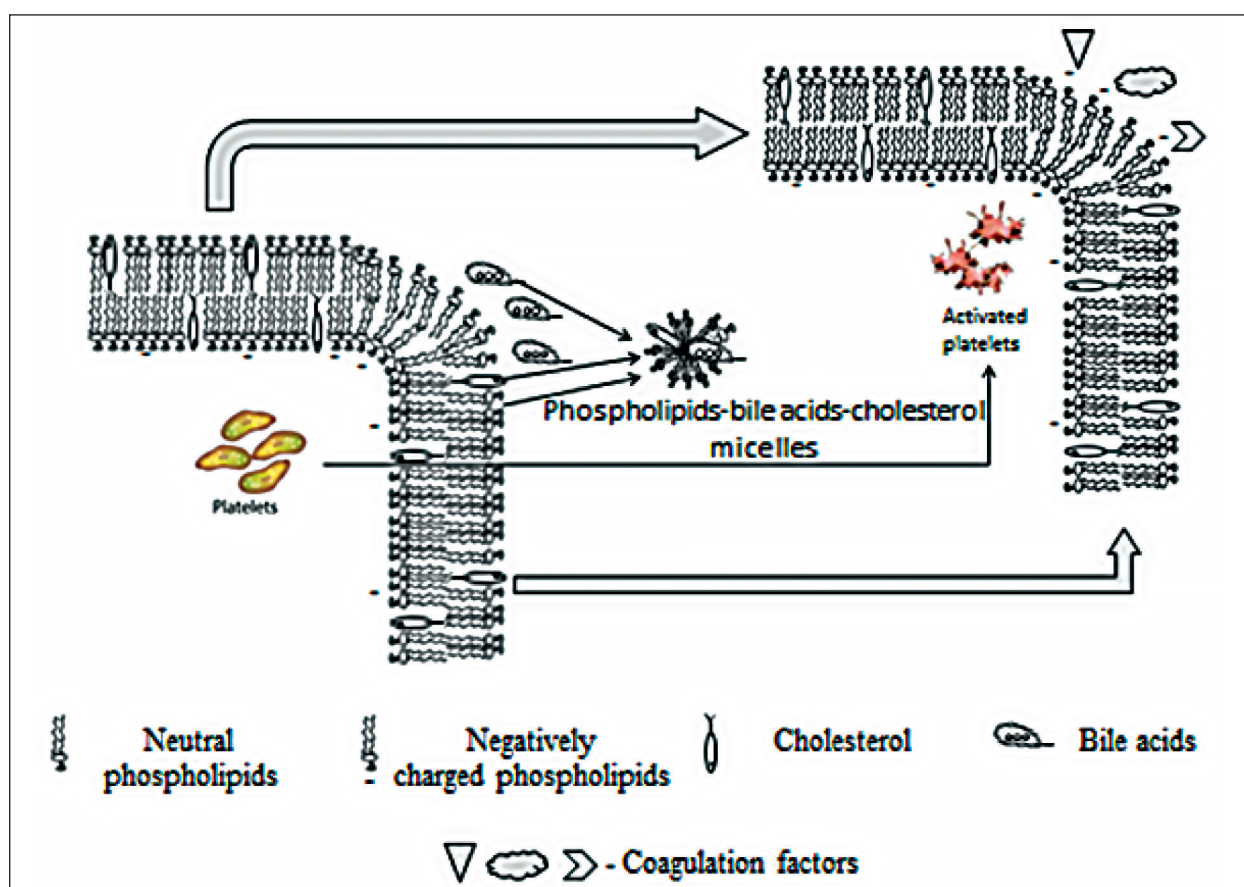
При нарушении поперечной асимметрии мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток сосудов на их поверхности формируются отрицательно заряженные (тромбогенные) участки и экспонируется апопротеин III тканевого фактора. Тканевой фактор (TF) и отрицательно

of the membranes. Bile acids, being strong detergents, can capture neutral phospholipids from the outer lobe of the cytoplasmic membrane of blood cells and endotheliocytes (Fig. 1). In this case, negatively charged phospholipids can «jump» by the mechanism of «flip-flop» from the inner lobe of the cytoplasmic membrane to the outer one.

When the transverse asymmetry of platelet membranes and vascular endothelial cells is altered, negatively charged (thrombogenic) areas are formed on their surface and tissue factor III apoprotein is exposed. Tissue factor (TF) and negatively charged phospholipids of the outer lobe of the cell membrane of platelets and endotheliocytes become available for plasma clotting factors. On the surface of the cytoplasmic membrane, the first enzyme complex of the procoagulant coagulation pathway is formed consisting of coagulation factor VII, TF and calcium cations  $Ca^{2+}$  (VII-TF- $Ca^{2+}$ ). The appearance of negatively charged phospholipids on the outer lobe of the cytoplasmic membrane leads to platelet activation, and changes in the phospholipid composition of endotheliocytes can promote adhesion of activated platelets on the vascular wall and trigger the process of thrombosis.

The loss of asymmetry of phospholipids with exposure to phosphatidylserine (PS) on the outer lobe of cell membranes is important for the formation of microparticles (MP) expressing TF and PS on their surface simultaneously [32, 33]. TF is the main physiological initiator of coagulation *in vivo* through its interaction with coagulation factor VII/VIIa protease and is expressed by most cellular components of the vascular wall [34]. Exposure of both PS and TF on the cell membranes can explain their procoagulant activities in blood. An increased amount of TF+ and PS+ MPs in blood plasma has been demonstrated in a number of prethrombotic conditions [32, 35].

It is known that a number of substances, such as endotoxins or cytokines, can act as specific stimulators of induction of MP formation [36]. However, to date, there are no data on the contribution of MPs to the imbalance of the hemostatic system during development of hypercoagulation in patients with cholestatic liver diseases. It can be assumed that in these patients, due to the appearance of an increased content of bile acids in the systemic circulation, an excess amount of MPs enriched with TF+ and PS+ is formed. Loss of asymmetry of phospholipids in platelets and endotheliocytes can lead to blebbing of membranes with formation and release of MPs [32]. The surface of MPs formed due to platelet blebbing has 50–100 times greater procoagulant activity than the surface of activated platelets [37]. It is believed that studies of MPs in cholestatic liver diseases can aid to clarify the mechanism of increased risk of thrombosis in these patients.



Модель активации мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов желчными кислотами при холестатических заболеваниях печени (объяснение в тексте).

Model of activation of platelet and endotheliocyte membranes by bile acids in cholestatic liver diseases (explanation in the text).

**Примечание.** Activated platelets — активированные тромбоциты; phospholipids-bile acids-cholesterol micelles — мицеллы, состоящие из фосфолипидов, желчных кислот, холестерина; neutral phospholipids — нейтральные фосфолипиды; negatively charged phospholipids — отрицательно заряженные фосфолипиды; coagulation factors — факторы коагуляции.

заряженные фосфолипиды внешнего лепестка клеточной мембраны тромбоцитов и эндотелиоцитов становятся доступными для плазменных факторов свертывания крови. На поверхности цитоплазматической мембраны может формироваться первый ферментный комплекс прокоагулянтного пути свертывания крови, состоящий из фактора VII свертывания, TF и катионов кальция  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\text{VII-TF-Ca}^{2+}$ ). Появление отрицательно заряженных фосфолипидов на внешнем лепестке цитоплазматической мембраны приводит к активации тромбоцитов, а изменения в фосфолипидном составе эндотелиоцитов могут способствовать адгезии активированных тромбоцитов на сосудистой стенке и запускать процесс тромбообразования.

Потеря асимметрии фосфолипидов с экспозицией фосфатидилсерин (PS) на внешнем лепестке клеточных мембран представляется важным для формирования микрочастицы (МЧ) с наличием на их поверхности одновременно TF+ и PS+ [32, 33]. TF является основным физиологическим инициатором коагуляции *in vivo* через его взаимодействие с протеазой фактора свертывания

In the early stages of cholestatic liver diseases, bile acids accumulating in the general bloodstream undergo compensatory glucuronidation (by the enzyme UDP-glucuronyltransferase) and sulfation (by the enzyme sulfotransferase) [10]. This diminishes the detergent properties of bile acids. Therefore, during this period, changes in the hemostatic system in patients with PSC and PBC may be minimal and practically undetectable [38]. Conservation of the protein synthesis function of hepatocytes allows for maintenance of the balance between procoagulant and anticoagulant components of the blood coagulation system [39].

Whereas the disease progresses the concentration of bile acids in the general bloodstream increases. At the same time, the intensity of their glucuronidation and sulfation in hepatic cells may be decreased due to hepatocyte dysfunction caused by enhanced intrahepatic cholestasis [10]. In the terminal stage of cholestatic diseases requiring organ transplantation, an increasing number of unconjugated bile acids may appear in the general bloodstream. The latter possess maximum detergent properties compared to conjugated bile acids. A

вания VII/VIIa и экспрессируется большинством клеточных компонентов сосудистой стенки [34]. Как экспозицией фосфатидилсерина, так и наличием тканевого фактора в мембранах МЧ можно объяснить их прокоагулянтные свойства. Повышенное количество TF+ и PS+ МЧ в плазме крови было зарегистрировано при ряде предтромботических состояний [32, 35].

Известно, что ряд веществ, таких как эндотоксины или цитокины, могут выступать в качестве специфических стимуляторов индукции образования МЧ [36]. Однако на сегодняшний день отсутствуют данные об участии микрочастиц в дисбалансе системы гемостаза при развитии гиперкоагуляции у пациентов с холестатическими заболеваниями печени. Можно предположить, что у этих пациентов вследствие появления повышенного содержания желчных кислот в системном кровотоке образуется избыточное количество МЧ, обогащенных TF+ и PS+. Потеря асимметрии фосфолипидов в тромбоцитах и эндотелиоцитах может приводить к блеббингу мембран с образованием и высвобождением МЧ [32]. Поверхность микрочастиц, образовавшихся в результате блеббинга тромбоцитов, обладает в 50–100 раз большей прокоагулянтной активностью, чем поверхность самих активированных тромбоцитов [37]. Изучение МЧ при холестатических заболеваниях печени может помочь понять механизм развития склонности к тромбообразованию у этих пациентов.

На ранних этапах холестатических заболеваний печени накапливающиеся в общем кровотоке желчные кислоты подвергаются компенсаторному глюкуронированию (ферментом УДФ-глюкуронилтрансферазой) и сульфатированию (ферментом сульфотрансферазой) [10]. Это уменьшает детергентные свойства желчных кислот. Поэтому в этот период изменения в системе гемостаза у пациентов с ПСХ и ПБХ могут быть минимальными и практически не выявляться [38], а сохраняющаяся белково-синтетическая функция гепатоцитов позволяет поддерживать в равновесии прокоагулянтную и антикоагулянтную систему свертывания крови [39].

По мере прогрессирования заболевания происходит увеличение концентрации желчных кислот в общем кровотоке. При этом интенсивность процесса их глюкуронирования и сульфатирования в печеночных клетках может уменьшаться вследствие нарушения функции гепатоцитов, вызванного возрастающим внутрипеченочным холестазом [10]. В терминальной стадии холестатических заболеваний, требующих трансплантации органа, в общем кровотоке может появляться все большее количество неконъюгированных желчных

significant increase in the concentration of unconjugated bile acids in the general bloodstream can cause significant changes in the phospholipid composition of the cytoplasmic membranes of endotheliocytes and blood elements including platelets. During this period, the imbalance between the procoagulant and anticoagulant systems may further increase due to the development of severe hepatic cell insufficiency and impaired absorption of vitamin K. Alteration of transverse asymmetry of platelet membranes, endothelial cells and skewing the imbalance toward the procoagulant system can lead to activation of thrombus formation.

Patients with PSC and PBC are characterized by better survival after bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach, as well as decreased blood loss during orthotopic liver transplantation, compared to patients with non-cholestatic liver diseases [40]. Liver transplantation in patients with PSC and PBC is performed relatively easier than in patients with viral and alcoholic cirrhosis or fulminant liver failure. Post-transplant outcomes in patients with PSC and PBC are more favorable compared to viral hepatitis and alcohol-associated liver disease [41, 42]. In patients with PSC and PBC the liver is only slightly enlarged in size, portal hypertension is not evident, and there are no developed fragile venous (portocaval) collaterals on the abdominal wall and in the abdominal cavity. All this contributes to significantly less blood loss in these patients during liver transplantation than in patients with non-cholestatic cirrhosis. The best long-term outcome in surviving and earlier rehabilitation of recipients were achieved in PSC patients and PBC patients [41–45].

**Liver damage associated with hepatic artery, portal and hepatic veins thrombosis (Antiphospholipid syndrome, Budd Chiari disease), and hemostasis.** Prothrombotic conditions may constitute a background of disorders of the hemostatic system in liver diseases [46]. The underlying causes of portal vein thrombosis (PVT) are recognized as multifactorial ones that include malignancies, progressive chronic liver diseases, and acquired and congenital thrombophilia [47]. Studies revealed that thrombophilia represents a significant risk for developing portal vein thrombosis in non-cirrhotic patients [48, 49].

Thrombosis of the hepatic veins in antiphospholipid syndrome, Budd-Chiari syndrome or malignant liver tumors may lead to severely impaired liver function that may require liver transplantation. Various studies have identified congenital and acquired disorders that serve as predisposing factors PVT development in patients with cirrhosis [50–54].

Development of thrombosis may stem from acquired and genetically determined thrombophilia cases. Most common hereditary risk factors for

кислот. Последние обладают максимальными детергентными свойствами по сравнению с конъюгированными желчными кислотами. Значительное увеличение концентрации неконъюгированных желчных кислот в общем кровотоке способно вызвать существенные изменения фосфолипидного состава цитоплазматических мембран форменных элементов крови, в том числе тромбоцитов и эндотелиоцитов. В этот период может усиливаться дисбаланс между прокоагулянтной и антикоагулянтной системами гемостаза за счет развития выраженной печеночно-клеточной недостаточности и нарушения всасывания витамина К. Нарушение поперечной асимметрии мембран тромбоцитов, эндотелиальных клеток и дисбаланс в пользу прокоагулянтной системы могут привести к активации тромбообразования.

Отмечено, что пациенты с ПСХ и ПБХ характеризуются лучшей выживаемостью после кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также меньшей кровопотерей при выполнении ортотопической трансплантации печени, по сравнению с пациентами с нехолестатическими заболеваниями печени [40]. Хирургически трансплантация печени у пациентов с ПСХ и ПБХ относительно проще, чем при циррозах печени вирусной, алкогольной этиологии и фульминантной печеночной недостаточности. Посттрансплантационные исходы у пациентов с ПСХ и ПБХ более благоприятны по сравнению с вирусным гепатитом и алкоголь-ассоциированным заболеванием печени [41, 42]. При ПСХ и ПБХ печень незначительно увеличена в размерах, портальная гипертензия не выражена, отсутствуют развитые хрупкие венозные (портоскальные) коллатерали на брюшной стенке и в брюшной полости. Все это способствует значительно меньшей кровопотере у этих пациентов при трансплантации печени, чем у пациентов с нехолестатическими циррозами. Наилучшие показатели многолетнего выживания и реабилитации реципиентов достигнуты именно при ПСХ и ПБХ [41–45].

**Повреждения печени, связанные с тромбозом печеночной артерии, воротной и печеночных вен (антифосфолипидный синдром, болезнь Бадда-Киари) и гемостаз.** Протромботические состояния могут быть фоном нарушений в системе гемостаза при болезнях печени [46]. Основные причины тромбоза воротной вены часто многофакторные и включают злокачественные новообразования, прогрессирующие хронические холестатические заболевания печени, а также приобретенные и наследственные тромбофилии [47]. Тромбофилии являются значительным фактором риска развития тромбоза воротной вены у нецирро-

thrombosis include genes encoding inherent forms of thrombophilia [55, 56]. They include factor V Leiden G1691A mutation; prothrombin G20210A mutation; mutation C677T, gene methyltetrahydrofolatereductase, hyperhomocysteineemia; protein S and protein C antithrombin deficiency, increased activity and amount of factor VIII [57–59].

Genetic defects of coagulation-anticoagulation result in prothrombotic state, which is likely to relate to the increasing synthesis of von Willebrand factor by endothelial cells, increased level of factor VIII combined with low levels of hepatic anticoagulation factors — proteins C and S, and antithrombin III [60, 61].

The most common acquired risk factors for thrombosis include myeloproliferative disorders and antiphospholipid antibodies (aPL). The detection of aPL commonly results in diagnosis of antiphospholipid syndrome (APS) [62]. APS represents an acquired thrombophilic disorder with autoantibodies to a variety of phospholipid determinants of cell membranes or phospholipid binding proteins [58, 62–65]. In the coagulogram of patients with APS, thrombocytopenia is common, prolongation of the clotting time of phospholipid-dependent tests is frequently observed that includes activated partial thromboplastin time coagulation time determined by Russell's viper poison [66]. Hypocoagulation diagnosed by the *in vitro* coagulation testing is associated *in vivo* with thrombosis, not bleeding, even when presenting along with thrombocytopenia.

So far the mechanism of activation of thrombus formation in patients with APS has not been clarified. aPL significantly contribute to initiation of thrombus formation by APS. aPL represent extremely heterogeneous population of autoantibodies, each of which has its unique epitope specificity and pathogenic potential [62–67]. In the bloodstream, aPL can bind to membranes of blood cells and endotheliocytes, changing the phospholipid composition of the outer leaflet of the plasma membrane. Presumably, aPL through interaction with endothelial cells and platelets may act as signaling molecules triggering  $Ca^{2+}$ -dependent regulatory systems that drive thrombogenesis.

Indeed, the increase in the content of  $Ca^{2+}$  in the cytoplasm might inhibit the ATP-dependent aminophospholipid transferase. The latter contributes to maintaining the transverse asymmetry of membranes since it transfers phosphatidylserine from the outer leaflet of the phospholipid bilayer into the inner one. Decreasing the activity of aminophospholipid transferase will lead to an increased exposition of PS at the outer leaflet of plasma membrane and the formation of negatively charged patches necessary for the formation of membrane enzyme complexes. As a result of this disruption of the plasma membrane structure, the tissue factor becomes ex-



тических пациентов [48, 49]. Тромбоз печеночных вен при антифосфолипидном синдроме, синдроме Бадда–Киари может привести к нарушению функции гепатоцитов, требующей трансплантации печени. Ряд исследований выявили наследственные и приобретенные нарушения в системе гемостаза, как предрасполагающие факторы для тромбообразования в воротной вене у пациентов с циррозом [50–54].

Различают приобретенные и генетически обусловленные тромбофилии, приводящие к развитию тромбозов. К наиболее распространенным наследственным факторам риска тромбоза относятся гены, кодирующие врожденные формы тромбофилии [55, 56], а именно мутация G1691A фактора V Лейдена, мутация G20210A протромбина, мутация C677T гена метилтетрагидрофолатредуктазы (повышенный риск гипергомоцистеинемии), дефицит белков S и C, а также антипротромбина, вызывающих повышенную активность и количество фактора VIII [57–59].

Генетические дефекты, включающие коагуляционно-антикоагуляционный баланс, могут приводить к протромботическому состоянию. Последнее обусловлено усилением синтеза эндотелиальными клетками фактора Виллебранда и повышением уровня фактора VIII в сочетании с низким уровнем антипротромбина III и факторов антикоагуляции — белков C и S, синтезируемых в печени [60, 61].

К наиболее часто встречающимся приобретенным факторам риска тромбоза относят миелопролиферативные заболевания и антифосфолипидные антитела (aPL). Выявление aPL является признаком развития определенного симптомокомплекса — антифосфолипидного синдрома (АФС) [62]. АФС — заболевание, относящееся к приобретенной тромбофилии с аутоантителами к различным комплексам фосфолипидных детерминант клеточных мембран и фосфолипидсвязывающим белкам [58, 62–65]. В коагулограмме пациентов с АФС нередко наблюдается тромбоцитопения, удлинение времени свертывания фосфолипидзависимых тестов: АЧТВ, времени свертывания с ядом гадюки Рассела [66]. Отмечаемая в тестах свертывания *in vitro* выраженная гипокоагуляция, ассоциируется *in vivo* не с кровоточивостью, а с тромбозами даже на фоне тромбоцитопении. Наиболее часто среди ненаследственных причин повышения свертывания крови — наличие в крови aPL [62–65]. Известно значительное число заболеваний, при которых в крови выявляются aPL [58, 66, 67]. Выявление aPL при некоторых ятрогенных состояниях, а также у 0,2% здорового населения свидетельствует не только о наличии различных их субтипов, но и возможности существования как фонового

posed on its outer surface, and the first enzyme complex of the procoagulant blood-clotting pathway VII-TF-Ca<sup>2+</sup> is formed. The same changes can occur on the outer leaflets of plasma membrane of platelets to promote their activation, adhesion and aggregation on the endothelial wall [68, 69]. Despite thrombocytopenia, activation of platelets close to endothelial wall of the vessel may be enough to trigger thrombosis generation. APS is characterized by a hypercoagulable state that can result in thrombosis in any vascular segment [70].

There are several reports on the association between antiphospholipid antibodies (APA) and the development of the Budd–Chiari syndrome (BCS) [71–73]. BCS is a disorder of blood outflow from the liver caused by primary obliterating thrombophlebitis, malformations of the hepatic veins, their thrombosis following the disease, characterized by liver damage and the development of portal hypertension [74–76]. BCS is a rare disease with fatal outcome if no optimal treatment has been prescribed. The classical BCS is a clinical and pathological entity characterized by structural and functional liver abnormalities due to obstruction of the hepatic venous blood outflow [76].

Pathogenetic role of the aPL in the development of BCS remains controversial. It is believed that the liver cells severely injured because of obstruction of venous outflow induce production of self-directed autoantibodies as a response to liver damage [77]. The identification of these antibodies before the development of BCS, however, provides the proof that the production of the aPL may not result from autoimmune responses secondary to liver injury [78].

Management of BCS, from simple medical treatment to liver transplantation, depends on the acute and chronic evolution of the disease and on the degree of hepatic insufficiency. BCS in patients progressing to cirrhosis is an indication for liver transplantation [79].

Mutations of the gene encoding the prothrombin molecule is the most frequent (22% of cases) cause of portal vein thrombosis in patients without cirrhosis. Mutant gene for factor V in 20% of cases is the cause of thrombosis of the hepatic veins. Genetically determined protein C deficiency is found in 20% of patients with Budd–Chiari syndrome, and congenital deficit of protein S occur in 7% of patients with primary sclerosing cholangitis or portal vein thrombosis [80, 81]. Patients with factor V inhibitors may be clinically asymptomatic, possess mild to severe bleeding symptoms, and develop thrombosis. Three cases of factor V inhibitor have been reported to be associated with liver transplantation [82].

## Conclusion

Patients with cholestatic liver disease, specifically in the terminal stage of the disease, have hemostatic defects that affect the hemostatic sys-

состояния и достаточной компенсации системы гемостаза до определенного периода. Присоединение других традиционных факторов тромбоза может привести к декомпенсации системы гемостаза.

Механизм активации тромбообразования у пациентов с АФС до последнего времени не совсем ясен. В инициации тромбообразования при АФС важную роль играют антифосфолипидные антитела. aPL представляют собой чрезвычайно гетерогенную популяцию аутоантител, каждая из которых обладает уникальным эпитопом специфичности и патогенным потенциалом [68]. Находясь в общем кровотоке, aPL могут связываться с мембранами форменных элементов крови и эндотелиоцитов, изменяя фосфолипидный состав внешнего лепестка цитоплазматической мембраны этих клеток. Возможно, что aPL выступают сигнальными молекулами, запускающими тромбогенез. Можно предположить, что их взаимодействие с эндотелиальными клетками и тромбоцитами способствует активации  $Ca^{2+}$ -зависимых регуляторных систем. Это может приводить к повышению содержания в цитоплазме  $Ca^{2+}$ , который ингибирует АТФ-зависимую аминифосфолипидтрансферазу. Этот фермент играет важную роль в сохранении поперечной асимметрии мембран, так как переносит фосфатидилсерин с внешнего лепестка фосфолипидного бислоя во внутренний. Снижение активности аминифосфолипидтрансферазы может приводить к увеличению содержания во внешнем лепестке цитоплазматической мембраны фосфатидилсерина и образованию отрицательно заряженных участков, необходимых для формирования мембранных ферментных комплексов. Кроме того, в результате такого нарушения структуры плазматической мембраны на её внешней поверхности экспонируется тканевый фактор и формируется первый ферментный комплекс прокоагулянтного пути свёртывания крови VII-TF- $Ca^{2+}$ . Такие же изменения могут происходить и на цитоплазматической мембране тромбоцитов, что может способствовать их активации, адгезии и агрегации на сосудистой стенке [68, 69]. Поэтому, несмотря на тромбоцитопению, активированных тромбоцитов может оказаться достаточно для запуска тромбообразования. АФС характеризуется гиперкоагуляционным состоянием, которое может привести к тромбозу в любом сегменте сосудистого русла [70].

Имеются данные о связи между антифосфолипидными антителами (aPL) и развитием синдрома Бадда-Киари (СБК) [71–73]. Под последним понимают нарушение оттока крови из печени, обусловленное первичным облитерирующим тромбофлебитом, пороками разви-

tem. Severity of these defects depends on the degree of liver damage. Lisman T. et al. suggested concept of a compensatory balanced of the hemostatic system in liver damages due to various causes [83, 84]. Despite the frequently revealed changes in routine coagulation tests in patients with hepatic failure, the hemostatic system is rather balanced by compensatory mechanisms. An imbalance toward the dominance of hypocoagulation or hypercoagulation occurs in certain clinical conditions, most commonly in terminal stage of hepatic failure. One of the possible causes of hypercoagulation in patients with PSC and PBC is an increased content of bile acids in the common bloodstream [85]. The mechanisms underlying the development of thrombotic conditions in patients with cholestatic liver diseases — PSC and PBC, which may be useful in correcting the hemostatic system in these patients, are proposed. Detecting high levels of aPL in patients with thrombotic complications pre-surgery might warrant a need for their determination post-surgery. Timely performance of thromboelastography and thromboelastometry in patients with cholestatic liver diseases, as well as laboratory monitoring of hemostasis will aid to in-time preventing the thrombotic complications and improving the quality of life of the patients.

тия печеночных вен, их тромбозом с последующей окклюзией, характеризующееся повреждением печени и развитием портальной гипертензии [74–76]. СБК — редкое заболевание с потенциально летальным исходом без проведения оптимального лечения. Классический СБК характеризуется клинической картиной со структурно-функциональными изменениями печени вследствие нарушения проходимости печеночного венозного кровотока [76].

Патогенетическая роль aPL в развитии СБК остаётся спорной. Имеется мнение о том, что клетки печени, поврежденные при обструкции венозного оттока, могут индуцировать выработку аутоантител [77]. В тоже время выявление этих антител до развития СБК является доказательством того, что продукция aPL не является следствием повреждения печени [78]. СБК у пациентов с прогрессирующим циррозом является показанием к трансплантации печени [79].

Мутация гена, кодирующего протромбин, является наиболее частой (22% случаев) причиной тромбоза воротной вены у пациентов без цирроза. Мутация гена, кодирующего фактор V, в 20% случаев является причиной тромбоза печеночных вен. Генетически обусловленный дефицит протеина С обнаруживается у 20% пациентов с СБК, а протеина S — у 7% пациентов с первичным склерозирующим холангитом или тромбозом воротной вены [80, 81]. Пациен-

ты с мутацией фактора V Лейдена могут быть клинически бессимптомны, иметь симптомы кровотечения от легкой до тяжелой степени, а также у них возможно развитие тромбозов [82].

### Заключение

Пациенты с холестатическими заболеваниями печени, особенно в терминальной стадии заболевания, имеют гемостатические дефекты, которые затрагивают многие звенья системы гемостаза, и тяжесть которых зависит от степени повреждения печени. Lisman T. et al. высказали концепцию о компенсаторной сбалансированности системы гемостаза при повреждениях печени различной этиологии [83, 84]. Несмотря на часто выявляемые изменения в рутинных коагуляционных тестах у пациентов с печеночно-клеточной недостаточностью имеет место скомпенсированный баланс в системе гемостаза. Однако такие пациенты имеют достаточно узкий «коридор» для поддержания гемостатического баланса, и существу-

ющее равновесие легко может трансформироваться у пациентов с холестатическими заболеваниями печени в состояние гиперкоагуляции. Одной из возможных причин гиперкоагуляции у пациентов с ПСХ и ПБХ является повышенное содержание желчных кислот в общем кровотоке [85]. Предложены механизмы, лежащие в основе развития тромботических состояний у больных холестатическими заболеваниями печени — ПСХ и ПБХ, которые могут быть полезны при коррекции системы гемостаза у этих пациентов. Выявление высоких уровней aPL у пациентов с тромботическими осложнениями до операции свидетельствует о необходимости их определения в послеоперационном периоде. Своевременное выполнение тромбоэластографии и тромбоэластометрии пациентам с холестатическими заболеваниями печени, а также лабораторное выявление имеющихся у них дефектов системы гемостаза будет способствовать предотвращению тромботических осложнений и улучшению качества их жизни.

### Литература

1. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика* 2015; 60 (8): 40–44.
2. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз. Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз (обзор). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (5): 74–87. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-74-87.
3. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J. Hepatol.* 2017 Dec; 67 (6): 1332–1333. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.001. PMID: 29156209.
4. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2017; 37 (1): 28–32. DOI: 10.1055/s-0036-1597770. PMID: 28201846
5. Flores B., Trivedi H.D., Robson S.C., Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl. Sci.* 2017; 3 (3). DOI: 10.15761/JTS.1000182. PMID: 30221012
6. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушение гемостаза при заболеваниях печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 2 (12): 82–91.
7. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика. *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии*. 2014; 1: 162–174.
8. Sira J., Eyre L. Physiology of Hemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17 (2): 79–82.
9. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., Ma X., Mackay I.R., Parés A., Tanaka A., Vierling J.M., Poupon R. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology* 2015; 62: 1620–1622. DOI: 10.1002/hep.28140. PMID: 26372460
10. Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 7250–7262. DOI: 10.3748/wjg.v12.i45.7250. PMID: 17143938
11. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7683–7708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683. PMID: 26167070
12. Gerussi A., Cristoferi L., Carbone M., Asselta R., Invernizzi P. The immunobiology of female predominance in primary biliary cholangitis. *Journal of Autoimmunity* 2018; 95: 124–132. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.015. PMID: 30509386
13. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug 2. DOI: 10.1002/hep.30145. PMID: 30070375
14. Ueda Y., Kaido T., Okajima H., Hata K., Anazawa T., Yoshizawa A., Yagi S., Taura K., Masui T., Yamashiki N., Haga H., Nagao M., Marusawa H., Seno H., Uemoto S. Long-term prognosis and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Direct* 2017; 3: e334. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000751. PMID: 29536035
15. Тугушев А.С. Цирроз печени и тромбоз. *Запорожский медицинский журнал*. 2010; 3 (12): 78–83.
16. Козловский В.И., Ковтун О.С., Сероухова О.П., Детковская И.Н., Козловский И.В. Методы исследования и клиническое значение

### References

1. Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. Modern views on the hemostatic system in chronic liver diseases (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* 2015; 60 (8): 40–44 [In Russ.]
2. Reshetnyak V.I., Maev I.V., Reshetnyak T.M., Zhuravel S.V., Pisarev V.M. Liver Diseases and the Hemostasis (Review) Part 1. Non-Cholestatic Diseases of the Liver and Hemostasis. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2019; 15 (5): 74–87. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2019-5-74-87.
3. Intagliata N.M., Caldwell S.H. Changes in hemostasis in liver disease. *J. Hepatol.* 2017 Dec; 67 (6): 1332–1333. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.001. PMID: 29156209.
4. Tripodi A. Hemostasis in Acute and Chronic Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2017; 37 (1): 28–32. DOI: 10.1055/s-0036-1597770. PMID: 28201846
5. Flores B., Trivedi H.D., Robson S.C., Bonder A. Hemostasis, bleeding and thrombosis in liver disease. *J Transl. Sci.* 2017; 3 (3). DOI: 10.15761/JTS.1000182. PMID: 30221012
6. Minov A.F., Dzyadzko A.M., Rummo O.O. Violation of hemostasis in liver diseases. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010; 2 (12): 82–91 [In Russ.]
7. Morozov Yu.A., Mednikov R.V., Charnaya M.A. Violations of the hemostatic system in liver pathology and their diagnosis. *Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii*. 2014; 1: 162–174 [In Russ.]
8. Sira J., Eyre L. Physiology of Hemostasis. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2016; 17 (2): 79–82
9. Beuers U., Gershwin M.E., Gish R.G., Invernizzi P., Jones D.E., Lindor K., Ma X., Mackay I.R., Parés A., Tanaka A., Vierling J.M., Poupon R. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology* 2015; 62: 1620–1622. DOI: 10.1002/hep.28140. PMID: 26372460
10. Reshetnyak V.I. Concept on the pathogenesis and treatment of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 7250–7262. DOI: 10.3748/wjg.v12.i45.7250. PMID: 17143938
11. Reshetnyak V.I. Primary biliary cirrhosis: clinical and laboratory criteria for its diagnosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7683–7708. DOI: 10.3748/wjg.v21.i25.7683. PMID: 26167070
12. Gerussi A., Cristoferi L., Carbone M., Asselta R., Invernizzi P. The immunobiology of female predominance in primary biliary cholangitis. *Journal of Autoimmunity* 2018; 95: 124–132. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.10.015. PMID: 30509386
13. Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Aug 2. DOI: 10.1002/hep.30145. PMID: 30070375
14. Ueda Y., Kaido T., Okajima H., Hata K., Anazawa T., Yoshizawa A., Yagi S., Taura K., Masui T., Yamashiki N., Haga H., Nagao M., Marusawa H., Seno H., Uemoto S. Long-term prognosis and recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Direct* 2017; 3: e334. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000751. PMID: 29536035
15. Tugushev A.S. Liver cirrhosis and thrombosis. *Zaporozhskij meditsinskij zhurnal*. 2010; 3 (12): 78–83. [In Russ.]
16. Kozlovskij V.I., Kovtun O.S., Seroukhova O.P., Detkovskaya I.N., Kozlovskij I.V. Research methods and clinical significance of platelet ag-

- агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию. *Вестник ВГМУ*. 2013; 3: 79–91.
17. Gores G.J., Wiesner R.H., Dickson E.R., Zinsmeister A.R., Jorgensen R.A., Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history and influence on survival. *Gastroenterology* 1989; 96: 1552–1559. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90526-X. PMID: 2785470
  18. Biagini M.R., Guardascione M., McCormick A.P., Raskino C., McIntyre N., Burroughs A.K. Bleeding varices in PBC and its prognostic significance. *Gut* 1990; 31: A1209. DOI: 10.1016/0168-8278(90)91361-Y
  19. Yang L., Rezaie A.R. Calcium-binding sites of the thrombin-thrombomodulin-protein C complex: possible implications for the effect of platelet factor 4 on the activation of vitamin K-dependent coagulation factors. *Thromb Haemost.* 2007; 97 (6): 899–906. PMID: 17549291
  20. Agarwal S., Joyner K.A. Jr, Swaim M.W. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3218–3224. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03299.x. PMID: 11095345
  21. Ben-Ari Z., Panagou M., Patch D., Bates S., Osman E., Pasi J., Burroughs A. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J Hepatol* 1997; 26: 554–559. DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80420-5. PMID: 9075662
  22. Pihusch R., Rank A., Göhring P., Pihusch M., Hiller E., Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J. Hepatol* 2002; 37: 548–555. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00239-8. PMID: 12399218
  23. Sullivan B.P., Weinreb P.H., Violette S.M., Luyendyk J.P. The coagulation system contributes to alphaVbeta6-integrin expression and liver fibrosis induced by cholestasis. *Am. J. Pathol* 2010; 177: 2837–2849. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100425. PMID: 21037076
  24. Joshi N., Kopec A.K., O'Brien K.M., Towery K.L., Cline-Fedewa H., Williams K.J., Copple B.L., Flick M.J., Luyendyk J.P. Coagulation-driven platelet activation reduces cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13: 57–71. DOI: 10.1111/jth.12770. PMID: 25353084
  25. Hartmann M., Szalai C., Saner F.H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (4): 1541–1550. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1541. PMID: 26819521
  26. Krzanicki D., Sugavanam A., Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl.* 2013; 19 (8): 852–861. DOI: 10.1002/lt.23668. PMID: 23696318
  27. Francis J.L., Armstrong D.J. Fibrinogen-bound sialic acid levels in the dysfibrinogenemia of liver disease. *Haemostasis* 1982; 11: 215–222. DOI: 10.1159/000214666. PMID: 6290353
  28. Dumitrescu G., Januszkiewicz A., Agren A., Magnusson M., Wahlin S., Wernerman J. Thrombelastometry: relation to the severity of liver cirrhosis in patients considered for liver transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7101. DOI: 10.1097/MD.00000000000007101. PMID: 28591054
  29. Shaydakov M.E., Blebea J. Thromboelastography (TEG). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. PMID: 30725746
  30. Mannucci P.M., Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1982; 2: 463–467. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)90494-9. PMID: 6125639
  31. Reshetnyak V.I. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7341–7360. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7341. PMID: 24259965
  32. Mooberry M.J., Key N.S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A.* 2016; 89 (2): 111–122. DOI: 10.1002/cyto.a.22647. PMID: 25704723
  33. Morel O., Jesel L., Freyssinet J.M., Toti F. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (1): 15–26. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.200956. PMID: 21160064
  34. Key N.S., Mackman N. Tissue factor and its measurement in whole blood, plasma, and microparticles. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36 (8): 865–875. DOI: 10.1055/s-0030-1267040. PMID: 21049387
  35. Owens A.P. 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011; 108 (10): 1284–1297. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056. PMID: 21566224
  36. Horstman L.L., Jy W., Jimenez J.J., Bidot C., Ahn Y.S. New horizons in the analysis of circulating cell-derived microparticles. *Keio J. Med.* 2004; 53 (4): 210–230. PMID: 15647627
  37. Sinauridze E.I., Kireev D.A., Popenko N.Y., Pichugin A.V., Pantelev M.A., Krymskaya O.V., Ataullakhanov F.I. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb. Haemost.* 2007; 97 (3): 425–434. PMID: 17334510
  38. Northup P.G., Caldwell S.H. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11 (9): 1064–1074. PMID: 23506859
  39. Harrison M.F. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J. Emerg Med.* 2018; 19 (5): 863–871. DOI: 10.5811/westjem.2018.7.37893. PMID: 30202500
  40. Witters P., Freson K., Verslype C., Peerlinck K., Hoylaerts M., Nevens F., Van Geet C., Cassiman D. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (11): 1017–1029. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x. PMID: 18331464
  41. Gores G.J., Wiesner R.H., Dickson E.R., Zinsmeister A.R., Jorgensen R.A., Langworthy A. Prospective evaluation of esophageal varices in primary biliary cirrhosis: development, natural history and influence on survival. *Gastroenterology* 1989; 96: 1552–1559. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90526-X. PMID: 2785470
  42. Biagini M.R., Guardascione M., McCormick A.P., Raskino C., McIntyre N., Burroughs A.K. Bleeding varices in PBC and its prognostic significance. *Gut* 1990; 31: A1209. DOI: 10.1016/0168-8278(90)91361-Y
  43. Yang L., Rezaie A.R. Calcium-binding sites of the thrombin-thrombomodulin-protein C complex: possible implications for the effect of platelet factor 4 on the activation of vitamin K-dependent coagulation factors. *Thromb Haemost.* 2007; 97 (6): 899–906. PMID: 17549291
  44. Agarwal S., Joyner K.A. Jr, Swaim M.W. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3218–3224. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03299.x. PMID: 11095345
  45. Ben-Ari Z., Panagou M., Patch D., Bates S., Osman E., Pasi J., Burroughs A. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J Hepatol* 1997; 26: 554–559. DOI: 10.1016/S0168-8278(97)80420-5. PMID: 9075662
  46. Pihusch R., Rank A., Göhring P., Pihusch M., Hiller E., Beuers U. Platelet function rather than plasmatic coagulation explains hypercoagulable state in cholestatic liver disease. *J. Hepatol* 2002; 37: 548–555. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00239-8. PMID: 12399218
  47. Sullivan B.P., Weinreb P.H., Violette S.M., Luyendyk J.P. The coagulation system contributes to alphaVbeta6-integrin expression and liver fibrosis induced by cholestasis. *Am. J. Pathol* 2010; 177: 2837–2849. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100425. PMID: 21037076
  48. Joshi N., Kopec A.K., O'Brien K.M., Towery K.L., Cline-Fedewa H., Williams K.J., Copple B.L., Flick M.J., Luyendyk J.P. Coagulation-driven platelet activation reduces cholestatic liver injury and fibrosis in mice. *J. Thromb. Haemost.* 2015; 13: 57–71. DOI: 10.1111/jth.12770. PMID: 25353084
  49. Hartmann M., Szalai C., Saner F.H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22 (4): 1541–1550. DOI: 10.3748/wjg.v22.i4.1541. PMID: 26819521
  50. Krzanicki D., Sugavanam A., Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl.* 2013; 19 (8): 852–861. DOI: 10.1002/lt.23668. PMID: 23696318
  51. Francis J.L., Armstrong D.J. Fibrinogen-bound sialic acid levels in the dysfibrinogenemia of liver disease. *Haemostasis* 1982; 11: 215–222. DOI: 10.1159/000214666. PMID: 6290353
  52. Dumitrescu G., Januszkiewicz A., Agren A., Magnusson M., Wahlin S., Wernerman J. Thrombelastometry: relation to the severity of liver cirrhosis in patients considered for liver transplantation. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7101. DOI: 10.1097/MD.00000000000007101. PMID: 28591054
  53. Shaydakov M.E., Blebea J. Thromboelastography (TEG). StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. PMID: 30725746
  54. Mannucci P.M., Vigano S. Deficiencies of protein C, an inhibitor of blood coagulation. *Lancet* 1982; 2: 463–467. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)90494-9. PMID: 6125639
  55. Reshetnyak V.I. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7341–7360. DOI: 10.3748/wjg.v19.i42.7341. PMID: 24259965
  56. Mooberry M.J., Key N.S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. *Cytometry A.* 2016; 89 (2): 111–122. DOI: 10.1002/cyto.a.22647. PMID: 25704723
  57. Morel O., Jesel L., Freyssinet J.M., Toti F. Cellular mechanisms underlying the formation of circulating microparticles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2011; 31 (1): 15–26. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.200956. PMID: 21160064
  58. Key N.S., Mackman N. Tissue factor and its measurement in whole blood, plasma, and microparticles. *Semin. Thromb. Hemost.* 2010; 36 (8): 865–875. DOI: 10.1055/s-0030-1267040. PMID: 21049387
  59. Owens A.P. 3rd, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis. *Circ Res.* 2011; 108 (10): 1284–1297. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233056. PMID: 21566224
  60. Horstman L.L., Jy W., Jimenez J.J., Bidot C., Ahn Y.S. New horizons in the analysis of circulating cell-derived microparticles. *Keio J. Med.* 2004; 53 (4): 210–230. PMID: 15647627
  61. Sinauridze E.I., Kireev D.A., Popenko N.Y., Pichugin A.V., Pantelev M.A., Krymskaya O.V., Ataullakhanov F.I. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb. Haemost.* 2007; 97 (3): 425–434. PMID: 17334510
  62. Northup P.G., Caldwell S.H. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 11 (9): 1064–1074. PMID: 23506859
  63. Harrison M.F. The Misunderstood Coagulopathy of Liver Disease: A Review for the Acute Setting. *West J. Emerg Med.* 2018; 19 (5): 863–871. DOI: 10.5811/westjem.2018.7.37893. PMID: 30202500
  64. Witters P., Freson K., Verslype C., Peerlinck K., Hoylaerts M., Nevens F., Van Geet C., Cassiman D. Review article: blood platelet number and function in chronic liver disease and cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27 (11): 1017–1029. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03674.x. PMID: 18331464

41. Carbone M., Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 446–454. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.02.007. PMID: 21459072
42. Pena Polanco N.A., Levy C., Martin E.F. Cholestatic liver diseases after liver transplant. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 403–420. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.011. PMID: 28364821
43. Martin E.F., Levy C. Timing, management, and outcomes of liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin. Liver Dis* 2017; 37: 305–313. DOI: 10.1055/s-0037-1608655. PMID: 29272893
44. She W.H., Chan A.C.Y., Cheung T.T., Lo C.M., Chok K.S.H. Survival outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with normal, high and very high preoperative alpha-feto-protein levels. *World J. Hepatol.* 2018; 10 (2): 308–318. DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.308. PMID: 29527266
45. Carbone M., Neuberger J.M. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J. Hepatol.* 2014; 60 (1): 210–223. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.020. PMID: 24084655
46. Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., Ramírez-Pérez O., Méndez-Sánchez N. Effects of portal vein thrombosis on the outcomes of liver cirrhosis: a Mexican perspective. *J. Transl Int Med* 2017; 5: 189–191. DOI: 10.1515/jtim-2017-0031. PMID: 29340273
47. Trebicka J., Strassburg C.P. Etiology and complications of portal vein thrombosis. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 375–380. DOI: 10.1159/000369987. PMID: 26288604
48. Primignani M., La Mura V. Diagnosis of thrombophilia/prothrombotic conditions in patients with liver disease. *Clin Liver Dis* 2014; 6: 126–128. DOI: 10.1002/cld.342
49. Saugel B., Lee M., Feichtinger S., Hapfelmeier A., Schmid R.M., Siveke J.T. Thrombophilic factor analysis in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2015; 40: 54–60. DOI: 10.1007/s11239-014-1124-z. PMID: 25115839
50. Amitrano L., Brancaccio V., Guardascione M.A., Margaglione M., Iannaccone L., D'Andrea G., Marmo R., Ames P.R., Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31: 345–348. DOI: 10.1002/hep.510310213. PMID: 10655256
51. Dentali F., Galli M., Gianni M., Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. A meta-analysis. *Thromb. Haemost* 2008; 99: 675–682. DOI: 10.1160/TH07-08-0526. PMID: 18392325
52. Muciño-Bermejo J., Carrillo-Esper R., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Ann. Hepatol* 2013; 12: 713–724. PMID: 24018489
53. Tripodi A., Primignani M., Lemma L., Chantarangkul V., Mannucci P.M. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J. Hepatol* 2013; 59: 265–270. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036. PMID: 23583273
54. Manzano-Robleda Mdel C., Barranco-Fragoso B., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? *Ann. Hepatol* 2015; 14: 20–27. PMID: 25536638
55. Решетняк Т.М., Щербакова М.Ю., Жданова Л.В., Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматической патологией. *Научно-практическая ревматология.* 2008; 4: 48–57.
56. Bezemer I.D., van der Meer F.J., Eikenboom J.C., Rosendaal F.R., Doggen C.J. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 610–615. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.589. PMID: 19307525
57. Постнов А.Ю., Гончарова Л.Н., Хасанова З.Б., Бирлюкова Д.В., Козновалова Н.В., Тимошкина Е.И., Семенова С.В., Снеговской В.А., Кузовенкова О.Н. Изучение генетических маркеров тромбоза у лиц с артериальной гипертензией титульного населения республики мордовия. *Архив патологии.* 2009; 71 (4): 34–36.
58. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (1): 56–71. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
59. Shafia S., Zargar M.H., Khan N., Ahmad R., Shah Z.A., Asimi R. High prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20101A mutations in Kashmiri patients with venous thromboembolism. *Gene* 2018; 654: 1–9. DOI: 10.1016/j.gene.2018.02.031. PMID: 29454086
60. Ferro D., Quintarelli C., Lattuada A., Leo R., Alessandroni M., Mannucci P.M., Violi F. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1996; 23: 1377–1383. DOI: 10.1002/hep.510230613. PMID: 8675154
61. Tripodi A., Anstee Q.M., Sogaard K.K., Primignani M., Valla D.C. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 1713–1723. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04429.x. PMID: 21729237
62. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., DE Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A. International consensus statement on an update of the preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID: 16420554
63. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера, 2004: 440. ISBN: 5-98216-010-5
64. Erkan D., Pierangeli S.S., editors. Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13th International Congress on An-
41. Carbone M., Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 446–454. DOI: 10.1016/j.clinre.2011.02.007. PMID: 21459072
42. Pena Polanco N.A., Levy C., Martin E.F. Cholestatic liver diseases after liver transplant. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 403–420. DOI: 10.1016/j.cld.2016.12.011. PMID: 28364821
43. Martin E.F., Levy C. Timing, management, and outcomes of liver transplantation in primary sclerosing cholangitis. *Semin. Liver Dis* 2017; 37: 305–313. DOI: 10.1055/s-0037-1608655. PMID: 29272893
44. She W.H., Chan A.C.Y., Cheung T.T., Lo C.M., Chok K.S.H. Survival outcomes of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with normal, high and very high preoperative alpha-feto-protein levels. *World J. Hepatol.* 2018; 10 (2): 308–318. DOI: 10.4254/wjh.v10.i2.308. PMID: 29527266
45. Carbone M., Neuberger J.M. Autoimmune liver disease, autoimmunity and liver transplantation. *J. Hepatol.* 2014; 60 (1): 210–223. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.09.020. PMID: 24084655
46. Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., Ramírez-Pérez O., Méndez-Sánchez N. Effects of portal vein thrombosis on the outcomes of liver cirrhosis: a Mexican perspective. *J. Transl Int Med* 2017; 5: 189–191. DOI: 10.1515/jtim-2017-0031. PMID: 29340273
47. Trebicka J., Strassburg C.P. Etiology and complications of portal vein thrombosis. *Viszeralmedizin* 2014; 30: 375–380. DOI: 10.1159/000369987. PMID: 26288604
48. Primignani M., La Mura V. Diagnosis of thrombophilia/prothrombotic conditions in patients with liver disease. *Clin Liver Dis* 2014; 6: 126–128. DOI: 10.1002/cld.342
49. Saugel B., Lee M., Feichtinger S., Hapfelmeier A., Schmid R.M., Siveke J.T. Thrombophilic factor analysis in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *J. Thromb. Thrombolysis* 2015; 40: 54–60. DOI: 10.1007/s11239-014-1124-z. PMID: 25115839
50. Amitrano L., Brancaccio V., Guardascione M.A., Margaglione M., Iannaccone L., D'Andrea G., Marmo R., Ames P.R., Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31: 345–348. DOI: 10.1002/hep.510310213. PMID: 10655256
51. Dentali F., Galli M., Gianni M., Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. A meta-analysis. *Thromb. Haemost* 2008; 99: 675–682. DOI: 10.1160/TH07-08-0526. PMID: 18392325
52. Muciño-Bermejo J., Carrillo-Esper R., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Coagulation abnormalities in the cirrhotic patient. *Ann. Hepatol* 2013; 12: 713–724. PMID: 24018489
53. Tripodi A., Primignani M., Lemma L., Chantarangkul V., Mannucci P.M. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J. Hepatol* 2013; 59: 265–270. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.036. PMID: 23583273
54. Manzano-Robleda Mdel C., Barranco-Fragoso B., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? *Ann. Hepatol* 2015; 14: 20–27. PMID: 25536638
55. Решетняк Т.М., Щербакова М.Ю., Жданова Л.В., Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром, антифосфолипидные антитела и генетические тромбофилии у детей с соматической патологией. *Научно-практическая ревматология.* 2008; 4: 48–57. [In Russ.]
56. Bezemer I.D., van der Meer F.J., Eikenboom J.C., Rosendaal F.R., Doggen C.J. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169: 610–615. DOI: 10.1001/archinternmed.2008.589. PMID: 19307525
57. Postnov A.Yu., Goncharova L.N., Hasanova Z.B., Biryukova D.V., Koznovalova N.V., Timoshkina E.I., Semenova S.V., Snegovskoy V.A., Kuzovenkova O.N. The study of genetic markers of thrombosis in individuals with arterial hypertension in the titular population of the Republic of Mordovia. *Arkhiv patologii.* 2009; 71 (4): 34–36 [In Russ.]
58. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция) *Научно-практическая ревматология.* 2014; 52 (1): 56–71. [In Russ.] DOI: 10.14412/1995-4484-2014-56-71
59. Shafia S., Zargar M.H., Khan N., Ahmad R., Shah Z.A., Asimi R. High prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20101A mutations in Kashmiri patients with venous thromboembolism. *Gene* 2018; 654: 1–9. DOI: 10.1016/j.gene.2018.02.031. PMID: 29454086
60. Ferro D., Quintarelli C., Lattuada A., Leo R., Alessandroni M., Mannucci P.M., Violi F. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology* 1996; 23: 1377–1383. DOI: 10.1002/hep.510230613. PMID: 8675154
61. Tripodi A., Anstee Q.M., Sogaard K.K., Primignani M., Valla D.C. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 1713–1723. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04429.x. PMID: 21729237
62. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T., Branch D.W., Brey R.L., Cervera R., Derksen R.H., DE Groot P.G., Koike T., Meroni P.L., Reber G., Shoenfeld Y., Tincani A., Vlachoyiannopoulos P.G., Krilis S.A. International consensus statement on an update of the preliminary classification criteria for antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost.* 2006; 4: 295–306. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x. PMID: 16420554
63. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литтера, 2004: 440. [In Russ.] ISBN: 5-98216-010-5
64. Erkan D., Pierangeli S.S., editors. Antiphospholipid syndrome: insights and highlights from the 13th International Congress on Anti-

- tiphospholipid Antibodies. New York: Springer Science+Business Media, 2012: 23–113. ISBN: 9781461431947
65. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.-Ch., Shoenfeld Y., editors. The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis. New York: Elsevier, 2002: 478. ISBN: 9780080527307
  66. Решетняк Т.М., Вавилова Т.В. Клинико-лабораторные критерии диагностики антифосфолипидного синдрома — что важно знать практическому врачу (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010; 11: 13–20.
  67. Решетняк Т.М. Глава 13. Антифосфолипидный синдром. 377–406. В кн. Бадюкин В.В., ред. Ревматология. Клинические лекции. М.: Литтера, 2012: 592. ISBN: 978-5-4235-0062-7.
  68. Willis R., Pierangeli S.S. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun. Highlights* 2011; 2: 35–52. DOI: 10.1007/s13317-011-0017-9. PMID: 26000118
  69. Willis R., Gonzalez E.B., Brasier A.R. The journey of antiphospholipid antibodies from cellular activation to antiphospholipid syndrome. *Curr. Rheumatol Rep* 2015; 17: 16. DOI: 10.1007/s11926-014-0485-9. PMID: 25761923
  70. Cervera R., Piette J.C., Font J., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S., Lakos G., Tincani A., Kontopoulou-Griva I., Galeazzi M., Meroni P.L., Derksen R.H., de Groot P.G., Gromnica-Ihle E., Baleva M., Mosca M., Bombardieri S., Houssiau F., Gris J.C., Quéré I., Hachulla E., Vasconcelos C., Roch B., Fernández-Nebro A., Boffa M.C., Hughes G.R., Ingelmo M.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1019–1027. DOI: 10.1002/art.10187. PMID: 11953980
  71. Mackworth-Young C.G., Melia W.M., Harris E.N., Gharavi A.E., Sivathondan Y., Derue G., Sherlock S., Hughes G.R. The Budd-Chiari syndrome. Possible pathogenic role of anti-phospholipid antibodies. *J. Hepatol*. 1986; 3: 83–86. DOI: 10.1016/S0168-8278(86)80150-7. PMID: 3091679
  72. Uthman I., Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1641–1647. DOI: 10.1093/rheumatology/kem158. PMID: 17636180
  73. Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Satybaldyeva M.A., Nasonov E.L., Reshetnyak V.I. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J. Hepatol* 2015; 7: 2229–2236. DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2229. PMID: 26380049
  74. Hefaidh R., Cheikh M., Marsaoui L., Ennaifer R., Romdhane H., Ben Nejma H., Bel Hadj N., Arfa N., Khalfallah M.T. The Budd-Chiari syndrome. *Tunis Med* 2013; 91: 376–381. PMID: 23868034
  75. Goel R.M., Johnston E.L., Patel K.V., Wong T. Budd-Chiari syndrome: investigation, treatment and outcomes. *Postgrad Med J* 2015; 91: 692–697. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133402. PMID: 26494427
  76. Valla D.C. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int* 2018; 12 Suppl 1: 168–180. DOI: 10.1007/s12072-017-9810-5. PMID: 28685257
  77. Aggarwal R., Ravishankar B., Misra R., Aggarwal A., Dwivedi S., Naik S.R. Significance of elevated IgG anticardiolipin antibody levels in patients with Budd-Chiari syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 1998; 93: 954–957. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00286.x. PMID: 9647027
  78. Espinosa G., Font J., Garcia-Pagan J.C., Tàssies D., Reverter J.C., Gaig C., Cervantes F., Cervera R., Bosch J., Ingelmo M. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 345–354. DOI: 10.1097/00005792-200111000-00001. PMID: 11704712
  79. Mansueto A. Budd-Chiari syndrome management: lights and shadows. *World J. Hepatol*. 2011; 3: 262–264. DOI: 10.4254/wjh.v3.i10.262. PMID: 22059108
  80. Bhattacharyya M., Makharia G., Kannan M., Ahmed R.P., Gupta P.K., Saxena R. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am. J. Clin. Pathol*. 2004; 121: 844–847. DOI: 10.1309/F2U1-XBV4-RXYU-AYG0. PMID: 15198356
  81. Remkova A. Diagnostic approach to hypercoagulable states. *Bratisl Lek Listy* 2006; 107: 292–295. PMID: 17125064
  82. Lian E.C., Tzakis A.G., Andrews D. Response of factor V inhibitor to rituximab in a patient who received liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Am J Hematol* 2004; 77: 363–365. DOI: 10.1002/ajh.20181. PMID: 15551286
  83. Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A.K., Northup P.G., Senzolo M., Stravitz R.T., Tripodi A., Trotter J.F., Valla D.C., Porte R.J. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53: 362–371. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.042. PMID: 20546962
  84. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878–885. DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891. PMID: 20400681
  85. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Писарев В.М., Клычкова Е.В., Сюткин В.Е., Решетняк Т.М. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 58–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84
  - phospholipid Antibodies. New York: Springer Science+Business Media, 2012: 23–113. ISBN: 9781461431947
  65. Asherson R.A., Cervera R., Piette J.-Ch., Shoenfeld Y., editors. The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis. New York: Elsevier, 2002: 478. ISBN: 9780080527307
  66. Reshetnyak T.M., Vavilova T.V. Clinical and laboratory criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome — what is important for a practical doctor to know (lecture). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. [in Russ.] 2010; 11: 13–20.
  67. Reshetnyak T.M. Chapter 13. Antiphospholipid syndrome. 377–406. In the book. Badokin V.V., ed. Rheumatology. Clinical lectures. M.: Litter, 2012: 592. [In Russ.] ISBN: 978-5-4235-0062-7.
  68. Willis R., Pierangeli S.S. Pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Auto Immun. Highlights* 2011; 2: 35–52. DOI: 10.1007/s13317-011-0017-9. PMID: 26000118
  69. Willis R., Gonzalez E.B., Brasier A.R. The journey of antiphospholipid antibodies from cellular activation to antiphospholipid syndrome. *Curr. Rheumatol Rep* 2015; 17: 16. DOI: 10.1007/s11926-014-0485-9. PMID: 25761923
  70. Cervera R., Piette J.C., Font J., Khamashta M.A., Shoenfeld Y., Camps M.T., Jacobsen S., Lakos G., Tincani A., Kontopoulou-Griva I., Galeazzi M., Meroni P.L., Derksen R.H., de Groot P.G., Gromnica-Ihle E., Baleva M., Mosca M., Bombardieri S., Houssiau F., Gris J.C., Quéré I., Hachulla E., Vasconcelos C., Roch B., Fernández-Nebro A., Boffa M.C., Hughes G.R., Ingelmo M.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002; 46: 1019–1027. DOI: 10.1002/art.10187. PMID: 11953980
  71. Mackworth-Young C.G., Melia W.M., Harris E.N., Gharavi A.E., Sivathondan Y., Derue G., Sherlock S., Hughes G.R. The Budd-Chiari syndrome. Possible pathogenic role of anti-phospholipid antibodies. *J. Hepatol*. 1986; 3: 83–86. DOI: 10.1016/S0168-8278(86)80150-7. PMID: 3091679
  72. Uthman I., Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1641–1647. DOI: 10.1093/rheumatology/kem158. PMID: 17636180
  73. Reshetnyak T.M., Seredavkina N.V., Satybaldyeva M.A., Nasonov E.L., Reshetnyak V.I. Liver transplantation in a patient with primary antiphospholipid syndrome and Budd-Chiari syndrome. *World J. Hepatol* 2015; 7: 2229–2236. DOI: 10.4254/wjh.v7.i19.2229. PMID: 26380049
  74. Hefaidh R., Cheikh M., Marsaoui L., Ennaifer R., Romdhane H., Ben Nejma H., Bel Hadj N., Arfa N., Khalfallah M.T. The Budd-Chiari syndrome. *Tunis Med* 2013; 91: 376–381. PMID: 23868034
  75. Goel R.M., Johnston E.L., Patel K.V., Wong T. Budd-Chiari syndrome: investigation, treatment and outcomes. *Postgrad Med J* 2015; 91: 692–697. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133402. PMID: 26494427
  76. Valla D.C. Budd-Chiari syndrome/hepatic venous outflow tract obstruction. *Hepatol Int* 2018; 12 Suppl 1: 168–180. DOI: 10.1007/s12072-017-9810-5. PMID: 28685257
  77. Aggarwal R., Ravishankar B., Misra R., Aggarwal A., Dwivedi S., Naik S.R. Significance of elevated IgG anticardiolipin antibody levels in patients with Budd-Chiari syndrome. *Am. J. Gastroenterol*. 1998; 93: 954–957. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00286.x. PMID: 9647027
  78. Espinosa G., Font J., Garcia-Pagan J.C., Tàssies D., Reverter J.C., Gaig C., Cervantes F., Cervera R., Bosch J., Ingelmo M. Budd-Chiari syndrome secondary to antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic characteristics of 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 345–354. DOI: 10.1097/00005792-200111000-00001. PMID: 11704712
  79. Mansueto A. Budd-Chiari syndrome management: lights and shadows. *World J. Hepatol*. 2011; 3: 262–264. DOI: 10.4254/wjh.v3.i10.262. PMID: 22059108
  80. Bhattacharyya M., Makharia G., Kannan M., Ahmed R.P., Gupta P.K., Saxena R. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am. J. Clin. Pathol*. 2004; 121: 844–847. DOI: 10.1309/F2U1-XBV4-RXYU-AYG0. PMID: 15198356
  81. Remkova A. Diagnostic approach to hypercoagulable states. *Bratisl Lek Listy* 2006; 107: 292–295. PMID: 17125064
  82. Lian E.C., Tzakis A.G., Andrews D. Response of factor V inhibitor to rituximab in a patient who received liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Am J Hematol* 2004; 77: 363–365. DOI: 10.1002/ajh.20181. PMID: 15551286
  83. Lisman T., Caldwell S.H., Burroughs A.K., Northup P.G., Senzolo M., Stravitz R.T., Tripodi A., Trotter J.F., Valla D.C., Porte R.J. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010; 53: 362–371. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.042. PMID: 20546962
  84. Lisman T., Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116: 878–885. DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891. PMID: 20400681
  85. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Писарев В.М., Клычкова Е.В., Сюткин В.Е., Решетняк Т.М. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (5): 58–84. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-5-58-84

Поступила 16.04.19

Received 16.04.19