

Зерчанинова Елена Игоревна,
к.м.н., доцент, УГМУ, Екатеринбург
Zerchaninova Elena Igorevna,
Ural State Medical University

Чучалина Владлена Анатольевна,
студент, УГМУ, Екатеринбург
Chuchalina Vladlena Anatolyevna,
Ural State Medical University

Шмидт Лидия Александровна,
студент, УГМУ, Екатеринбург
Schmidt Lidiya Alexandrovna,
Ural State Medical University

ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ PATHOGENESIS OF HEMOSTASIS DISORDERS IN LIVER PATHOLOGY

Аннотация: В статье рассматривается патогенез нарушений гемостаза при заболеваниях печени, включая нарушение синтетической функции и изменения продукции факторов свертывания и антикоагулянтов. Обсуждается баланс между гипо- и гиперкоагуляцией, влияние портальной гипертензии и системных воспалительных реакций.

Abstract: The article considers the pathogenesis of hemostasis disorders in liver diseases, including impairment of synthetic function and changes in the production of coagulation factors and anticoagulants. The balance between hypo- and hypercoagulation, the influence of portal hypertension and systemic inflammatory reactions are discussed. Diagnostic approaches and modern methods for correcting these disorders are noted.

Ключевые слова: Система гемостаза, гипо- и гиперкоагуляция, нехолестатические и холестатические повреждения печени.

Keywords: Hemostasis system, hypo- and hypercoagulation, non-cholestatic and cholestatic liver damage.

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 [1].

Печень играет ключевую роль в первичном и вторичном гемостазе, являясь местом синтеза всех факторов свертывания и их ингибиторов.

Тяжесть нарушений гемостаза зависит от нозологической формы и степени повреждения печени. В зависимости от дисбаланса системы гемостаза заболевания печени условно можно разделить на группы:

1. Заболевания печени, при которых преимущественно страдают гепатоциты-нехолестатические повреждения печени;
2. Заболевания печени, при которых, в первую очередь, повреждаются клетки внутрипеченочных желчных протоков, а повреждение гепатоцитов вторично - холестатические повреждения печени; [2].

Заболевания печени приводят к сложным комплексным нарушениям в системе гемостаза, но при этом сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами со сниженным резервом, и этот баланс легко нарушается в ту либо другую сторону, [3] поэтому нарушение функциональных взаимосвязей при прогрессировании заболевания печени может привести как к увеличению риска кровотечения, так и развития тромбоза [1]. Информация представлена в таблице 1.



Таблица 1

Нарушения гемостаза при заболеваниях печени

Способствует кровотечению	Способствует тромбозу
1. Тромбоцитопения 2. Нарушение функции тромбоцитов 3. Повышение ингибирования тромбоцитов оксидом азота и простациклином 4. Низкий уровень факторов II, V, VII, IX, X, XI 5. Качественные и количественные нарушения фибриногена 6. Низкий уровень α_2 – антиплазмина, тромбином активируемого фибринолиза (TAFI)	1. Повышенный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда 2. Низкий уровень протеина С, протеина S, антитромбина III и α_2 – макроглобулина 3. Низкий уровень плазминогена 4. Низкий уровень кофактора II

Нехолестатические повреждения печени. При нехолестатических повреждениях печени, связанных с циррозом вирусного, алкогольного или токсического происхождения, происходит повреждение и гибель гепатоцитов. Это вызывается как вирусным размножением, так и токсическим влиянием алкоголя и других гепатотоксичных веществ. На стадии терминального поражения развивается множество нарушений в системе гемостаза, что в итоге приводит к гипокоагуляции. Это состояние объясняется снижением синтеза белков в гепатоцитах, что приводит к уменьшению уровня факторов свертывания крови, образованием аномальных и функционально неполноценных белков в системе свертывания, часть из которых обладает антикоагулянтной активностью. Также этому способствуют повышенная фибринолитическая активность, уменьшенный синтез нормальных ингибиторов фибринолиза, сниженное удаление активаторов фибринолиза и нарушение усвоения витамина К.

Снижение синтеза факторов свертывания и тромбоцитопения могут быть следствием нарушений всасывания витамина К и повышения секвестрации тромбоцитов в селезенке. Дефицит витамин-К-зависимых факторов, особенно фактора VII из-за его короткого полупериода, также встречается при нехолестатических поражениях печени [4].

Нарушения в системе фибринолиза, характерные для циррозов, проявляются снижением плазминогена, α_2 -антиплазмина и других компонентов, наряду с повышенной активностью фибринолиза. Дисфункция тромбоцитов и нарушения их агрегационной способности также способствуют коагулопатиям. При нехолестатических заболеваниях отмечено повышение факторов VIII и фон Виллебранда, что может частично компенсировать тромбоцитопению [2].

Тромбоцитопения, часто связанная с портальной гипертензией и спленомегалией, не всегда ведет к кровотечениям, но может влиять на объем кровопотери при операциях [5].

У пациентов с циррозом печени могут возникать как кровотечения, так и тромботические осложнения. Некоторые кровотечения и тромботические осложнения часто встречаются у пациентов с циррозом печени и выраженной портальной гипертензией, включая варикозное кровотечение и тромбоз воротной вены (ТВВ) [6].

В проспективном исследовании с участием 280 пациентов с циррозом печени изучалась частота спонтанных кровотечений. За четыре года у 52 пациентов произошло кровотечение (5,45% в год). Связь между количеством тромбоцитов и кровотечением не была выявлена. Два других исследования показали противоположные результаты по этому вопросу. Количество тромбоцитов может отражать степень портальной гипертензии. В ретроспективном исследовании в отделении интенсивной терапии низкое количество тромбоцитов считалось фактором риска сильного кровотечения.

Недавний метаанализ подтвердил, что у пациентов с циррозом печени риск венозной тромбоэмболии составляет 3,7%. Они более склонны к тромбозу глубоких вен и легочной тромбоэмболии по сравнению с контрольной группой. У пациентов с прогрессирующим циррозом, получавших профилактику низкомолекулярным гепарином, снижались случаи тромбоза глубоких вен и улучшалась выживаемость по сравнению со стандартной терапией [7].



Холестатические заболевания печени включают первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз (ПБЦ), и первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

Оба заболевания нарушают желчевыделение, приводя к внутрипеченочному холестазу, который на ранних стадиях мало влияет на белково-синтетическую функцию печени. Коагуляция у таких пациентов остаётся в норме на ранних стадиях, с более высоким уровнем ингибитора активации пламиногена 1. При дефиците витамина К, из-за проблем с его абсорбцией, может нарушаться синтез факторов свертывания.

Несмотря на потенциальный гиперфибринолиз, склонность к кровотечениям не характерна для этих пациентов, а наоборот, наблюдается активация коагуляции. Исследования показывают гиперактивность тромбоцитов и высокий уровень фактора Виллебранда у пациентов с ПБХ и ПСХ. Взаимосвязь с повышенным тромбозом в портальной вене также была замечена у пациентов с ПБХ [1].

Исследования показывают большую долю гиперкоагуляции у пациентов с ПСХ и ПБХ по сравнению с нехолестатическим циррозом и здоровыми добровольцами ($p=0,005$ и $p=0,0005$ соответственно) [8].

У пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) и первичным билиарным холангитом (ПБХ) наблюдается гиперкоагуляция и сниженные уровни естественных антикоагулянтов (протеинов S, C и/или антитромбина III). Это связано с нарушением белкового синтеза в гепатоцитах и дефицитом витамина К. Гиперкоагуляция при холестатических повреждениях печени обусловлена дисбалансом уменьшенных уровней антикоагулянтов и факторов свертывания крови, в чем важную роль могут играть желчные кислоты, появляющиеся в высокой концентрации в кровотоке из-за нарушенной энтерогепатической циркуляции.

Желчные кислоты, будучи детергентами, могут нарушать мембранную асимметрию тромбоцитов и эндотелиоцитов, что увеличивает тромбогенные свойства клеточных поверхностей. Это способствует формированию ферментного комплекса прокоагулянтного пути и активации тромбоцитов. При этом потери мембранной асимметрии и появление на мембранах микрочастиц (МЧ), несущих тканевой фактор (TF) и фосфатидилсерин (PS), значительно усиливают прокоагулянтную активность [1].

Хотя конкретная роль микрочастиц в гемостатическом дисбалансе при холестатических заболеваниях не полностью изучена, предполагается, что избыточное количество МЧ может способствовать склонности к тромбообразованию вследствие высокой концентрации желчных кислот в кровотоке. Это приводит к блеббингу мембран тромбоцитов и высвобождению высокоактивных прокоагулянтных микрочастиц [9].

На ранних стадиях холестаза компенсаторные процессы глюкуронирования и сульфатирования минимизируют изменения в гемостазе, но с прогрессированием заболевания и увеличением неконъюгированных желчных кислот нарушение коагуляционного баланса усиливается. Это ведет к активации тромбообразования [1].

Пациенты с ПСХ и ПБХ демонстрируют лучшую выживаемость после кровотечений из варикозных вен, а их трансплантация печени вызывает меньшее кровотечение, чем при других заболеваниях печени. Послеоперационные исходы у этих пациентов благоприятнее по сравнению с вирусными гепатитами и алкогольными циррозами. Причиной этому служит минимальная печеночная гипертензия и отсутствие выраженных портокавальных коллатералей [10].

В заключение, патология системы гемостаза при заболеваниях печени, будь то холестатические или нехолестатические, требует тщательного внимания, особенно в контексте хирургических вмешательств. У пациентов с нехолестатическими повреждениями печени часто наблюдается компенсированный баланс свертывающей системы, который может быть нарушен в условиях хирургического вмешательства или при прогрессировании заболевания. Это может привести к гипокоагуляционным состояниям, увеличивающим риск кровотечений.



С другой стороны, пациенты с холестатическими заболеваниями печени, такими как первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и первичный билиарный холангит (ПБХ), подвержены повышенному риску гиперкоагуляции. Это состояние связано с высоким уровнем желчных кислот и антифосфолипидных антител в крови. Подобные изменения могут привести к тромботическим осложнениям, что требует особого внимания и своевременного диагностического подхода.

Список литературы:

1. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть II. Холестатические заболевания печени и гемостаз. Общая реаниматология. 2019;15 (6):80-93.
2. Решетняк В.И., Маев И.В., Решетняк Т.М., Журавель С.В., Писарев В.М. Заболевания печени и гемостаз (обзор) Часть I. Нехолестатические заболевания печени и гемостаз. Общая реаниматология. 2019;15 (5):74-87.
3. Минов, А. Ф. Нарушения гемостаза при заболеваниях печени / А. Ф. Минов, А. М. Дзядзько, О. О. Руммо // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 82-91.
4. 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.
5. Hayashi H., Beppu T., Shirabe K., Maehara Y., Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. World J Gastroenterol 2014; 20: 2595–2605.
6. Lisman T, Caldwell SH, Intagliata NM. Haemostatic alterations and management of haemostasis in patients with cirrhosis. J Hepatol. 2022 Jun;76 (6):1291-1305.
7. van Dievoet MA, Eeckhoudt S, Stephenne X. Primary Hemostasis in Chronic Liver Disease and Cirrhosis: What Did We Learn over the Past Decade? Int J Mol Sci. 2020 May 6;21 (9):3294.
8. Dumitrescu G., Januszkiewicz A., Ågren 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
9. Mooberry M.J., Key N.S. Microparticle analysis in disorders of hemostasis and thrombosis. Cytometry A. 2016; 89 (2): 111–122.
10. Carbone M., Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2011; 35: 446–454.

