

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

**Ахмадалиев Н.Н.**

*Ташкентский государственный медицинский университет*

**Аннотация**

В обзоре представлены современные представления о геморрагических осложнениях при хронических заболеваниях печени. Подчёркивается ключевая роль печени в регуляции гемостаза и формировании состояния «ребалансированного гемостаза», при котором нарушается равновесие между про- и антикоагулянтными механизмами. Показано, что стандартные коагуляционные тесты (ПВ, МНО, АЧТВ, тромбоциты) имеют ограниченную прогностическую ценность и слабо коррелируют с риском кровотечений.

Рассмотрены современные подходы к оценке гемостатического потенциала, включая глобальные тесты гемостаза, тест генерации тромбина и маркеры фибринолиза. Освещены принципы индивидуализированной профилактики и лечения геморрагических осложнений с ограниченным использованием трансфузионной терапии. Обоснована необходимость внедрения более информативных методов диагностики для оценки риска кровотечений при хронических заболеваниях печени.

**Ключевые слова**

хронические заболевания печени, цирроз, гемостаз, геморрагические осложнения, ребалансированный гемостаз, коагулопатия, МНО, протромбиновое время, тромбоциты, фибринолиз, тест генерации тромбина.

Функционирование системы гемостаза неразрывно связано с функциональным состоянием печени. В гепатоцитах осуществляется синтез большинства факторов свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем, обеспечивающих поддержание гемостатического равновесия. В связи с этим острые и хронические заболевания печени, сопровождающиеся нарушением функции гепатоцитов, оказывают существенное влияние на все звенья гемостаза. Геморрагические осложнения у пациентов с печеночной недостаточностью продолжают оставаться важной клинической проблемой, ассоциированной с повышением риска неблагоприятных исходов и летальности [3, 6, 13].

За последнее десятилетие представления о механизмах развития гемостатических нарушений при заболеваниях печени существенно изменились. Значительный прогресс достигнут как в понимании патофизиологических основ коагулопатий, так и в совершенствовании методов лабораторной диагностики системы гемостаза и фибринолиза. В настоящее время общепринято, что традиционные лабораторные показатели, включая протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ) и количество тромбоцитов, имеют ограниченную диагностическую и прогностическую ценность у пациентов с хроническими заболеваниями печени [12, 16, 21].

Современная стратегия профилактики и лечения геморрагических осложнений основана на комплексной оценке клинического состояния пациента и индивидуальном анализе факторов риска кровотечения. При возникновении геморрагических осложнений терапевтическая тактика может включать применение компонентов крови, концентратов протромбинового комплекса, рекомбинантного активированного фактора VII, десмопрессина, антифибринолитических препаратов, а также средств, стимулирующих гемопоэз, включая агонисты рецепторов тромбопоэтина и препараты эритропоэтина [12, 15, 23]. Существенное значение имеет своевременное назначение антибактериальной терапии, особенно у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, поскольку инфекционные осложнения способны нарушать существующее гемостатическое равновесие и повышать риск развития кровотечений [14, 16].

Особого внимания заслуживает вопрос применения компонентов крови у пациентов с нарушением функции печени. В настоящее время в большинстве клинических рекомендаций преобладает ограничительный подход к трансфузионной терапии, что обусловлено отсутствием убедительных доказательств эффективности профилактических гемотрансфузий и недостаточной информативностью стандартных коагуляционных тестов при определении показаний к их назначению [12, 16, 23]. Кроме того, необоснованное использование компонентов крови может сопровождаться развитием трансфузионных реакций, перегрузкой объемом циркулирующей крови и усилением портальной гипертензии.

Склонность к кровотечениям является одним из наиболее частых и клинически значимых осложнений хронических заболеваний печени и цирроза. Современные исследования свидетельствуют о том, что нарушения гемостаза при данной патологии обусловлены не только снижением синтеза факторов свертывания, но и сложными изменениями во всех звеньях гемостатической системы. В связи с этим все большее признание получает концепция «ребалансированного гемостаза», согласно которой хронические заболевания печени независимо от этиологического фактора сопровождаются формированием нового, но крайне нестабильного равновесия между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами [13, 17, 21].

Кровотечения, возникающие при выполнении инвазивных диагностических и лечебных вмешательств у пациентов с циррозом печени, остаются важной клинической проблемой. В настоящее время критерии оценки риска геморрагических осложнений при проведении биопсии печени, лапароцентеза, эндоскопических процедур и других инвазивных вмешательств продолжают активно обсуждаться в научной литературе [12, 16, 23]. При этом многочисленные исследования последних лет показали, что прогнозирование вероятности кровотечения на основании стандартных коагуляционных тестов является недостаточно информативным.

Показатели периферической крови, включая ПВ, МНО, АЧТВ и количество тромбоцитов, демонстрируют слабую корреляцию с фактическим объемом кровопотери и тяжестью геморрагических осложнений при выполнении инвазивных процедур [11, 15, 16, 23].

Особенно показательным примером является пункционная биопсия печени, при которой развитие кровотечения зачастую носит случайный характер и не может быть достоверно предсказано с использованием существующих рутинных методов оценки свертывающей системы крови. Аналогичным образом аномальные показатели коагулограммы не позволяют надежно прогнозировать риск формирования гематом мягких тканей, кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, а также других геморрагических осложнений у пациентов с циррозом печени [11, 13, 15, 19]. Данные обстоятельства подчеркивают необходимость применения более современных подходов к оценке гемостатического потенциала, основанных на использовании глобальных тестов гемостаза и комплексной клинической оценке состояния пациента.

Лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза-фибринолиза у больных с ХЗП претерпела за последнее десятилетие ряд изменений, включая более осторожное отношение к диагностической ценности стандартных комплексных тестов гемостаза. Причинно-следственная связь между аномальными коагуляционными тестами и развитием кровотечения у больных циррозом печени длительное время считалась общепризнанной, несмотря на то, что отклонения лабораторных показателей обычно не связаны ни со сроками возникновения, ни с интенсивностью развившихся кровотечений [15, 17]. Среди наиболее ранних методов оценки первичного гемостаза при циррозе печени использовалось определение времени кровотечения (ВК), которое рассматривалось как показатель нарушений первичного гемостаза и сосудистого ответа [19, 21]. Было показано, что увеличение ВК ассоциируется с повышением риска снижения уровня гемоглобина после биопсии печени [11]. Вместе с тем коррекция данного показателя не сопровождается достоверным уменьшением частоты геморрагических осложнений, что ставит под сомнение его практическую ценность. Аналогичным образом традиционные коагуляционные тесты, включая протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), демонстрируют слабую связь с развитием кровотечений у пациентов с циррозом печени [12, 16].

Протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО) по-прежнему широко используются для оценки риска кровотечений у пациентов с циррозом печени, несмотря на отсутствие убедительных доказательств их прогностической значимости [12, 16, 23]. У пациентов с ХЗП могут выявляться различные лабораторные отклонения, отражающие изменения первичного гемостаза, включая увеличение времени кровотечения, нарушения функциональной активности тромбоцитов, изменения маркеров их активации и тромбоцитопению. Однако такие рутинные показатели, как количество тромбоцитов и время кровотечения, не

обладают достаточной клинической значимостью для стратификации риска геморрагических осложнений у пациентов с циррозом печени [13, 21]. Более того, методы, направленные на искусственное увеличение числа тромбоцитов или коррекцию их функции, в ряде случаев могут сопровождаться развитием неблагоприятных эффектов. В связи с этим снижение количества тромбоцитов не следует рассматривать как безусловный показатель высокого риска кровотечения.

В качестве альтернативы стандартным коагуляционным тестам предложены методы оценки функциональной активности тромбоцитов, однако их диагностическая ценность у пациентов с заболеваниями печени до настоящего времени окончательно не установлена, а роль в прогнозировании риска кровотечений остается предметом дальнейшего изучения [21, 24]. Специальные методы исследования, включая тесты агрегации тромбоцитов и оценки лизиса сгустка, могут быть полезны в отдельных клинических ситуациях, однако их применение ограничено недостаточной доступностью и отсутствием единых диагностических алгоритмов.

В последние годы предпринимаются попытки установить взаимосвязь между результатами комплексной оценки гемостаза и риском развития кровотечений при выполнении инвазивных вмешательств у пациентов с циррозом печени. Для этой цели используются комбинированные подходы, включающие анализ показателей коагуляционного звена и активности фибринолиза [12, 20]. Особый интерес представляет тест генерации тромбина, который рассматривается как один из наиболее перспективных методов комплексной оценки гемостатического потенциала и может использоваться для прогнозирования риска как геморрагических, так и тромботических осложнений [17, 20, 24].

Ряд авторов считают, что определение глобального фибринолитического потенциала (Global Fibrinolytic Capacity, GFC) позволяет более объективно оценить состояние фибринолитической системы у пациентов с ХЗП и выявить больных с гиперфибринолизом, имеющих повышенную склонность к кровотечениям и геморрагическим осложнениям [20, 24]. Оценка уровня тканевого фактора (TF) — одного из ключевых белков, участвующих в регуляции гемостаза и воспалительных реакций, также рассматривается в качестве перспективного метода прогнозирования риска кровотечений. Установлено, что активация моноцитов и тромбоцитов при циррозе печени сопровождается повышением экспрессии моноцитарного тканевого фактора [14, 24]. Дефицит тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАFI) у пациентов с циррозом печени ассоциируется с усилением фибринолитической активности и может способствовать развитию геморрагических осложнений [20]. Кроме того, предложены новые методы оценки дисбаланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами, основанные на выявлении сочетанного повышения уровня фактора VIII и снижения концентрации протеина С у пациентов с циррозом печени [13, 17].

Общепринятая стратегия лечения кровотечений при циррозе печени может быть условно разделена на профилактическую, направленную на предупреждение развития

ожидаемого кровотечения, и выжидательную, предусматривающую начало лечебных мероприятий после возникновения геморрагического осложнения. Существенной проблемой при реализации обеих стратегий, особенно профилактической, остается недостаточная информативность традиционных лабораторных тестов для объективной оценки риска кровотечения. Проведение лечебных мероприятий на основании условных целевых значений лабораторных показателей может приводить к необоснованным задержкам оказания медицинской помощи, повышению частоты побочных реакций на компоненты крови и даже увеличению риска кровотечения, например вследствие повышения портального давления после трансфузии плазмы [12, 15, 23].

Несмотря на ограниченную прогностическую ценность стандартных коагуляционных тестов при оценке риска кровотечений, результаты ряда опросов специалистов свидетельствуют о сохранении приверженности профилактической стратегии. Так, большинство клиницистов продолжают рассматривать повышение международного нормализованного отношения (МНО) и выраженную тромбоцитопению в качестве оснований для профилактической коррекции гемостаза перед выполнением биопсии печени и других инвазивных вмешательств [12, 16]. Многие исследователи также отмечают, что наличие почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени ассоциируется с дополнительным повышением риска геморрагических осложнений. В связи с этим профилактическое применение свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы и других компонентов крови у пациентов, находящихся на программном диализе, используется с сопоставимой частотой, как и перед проведением биопсии печени [11, 14].

Вместе с тем подходы к профилактической коррекции гемостаза перед различными инвазивными вмешательствами остаются неоднозначными. При выполнении лапароцентеза значительная часть специалистов либо полностью отказывается от профилактической коррекции гемостаза, либо использует ее только при выраженных нарушениях показателей коагуляции. Аналогичные разногласия сохраняются и в отношении пороговых значений МНО и количества тромбоцитов, требующих проведения профилактических мероприятий перед инвазивными процедурами у пациентов с циррозом печени [12, 16, 23].

Снижение синтеза факторов свертывания крови гепатоцитами играет ключевую роль в развитии нарушений гемостаза при заболеваниях печени. Вместе с тем современные исследования показывают, что риск развития коагулопатии и геморрагических осложнений определяется не только выраженностью дефицита факторов свертывания, но и нарушением хрупкого равновесия между про- и антикоагулянтными механизмами, которое может дополнительно усугубляться инфекционными осложнениями и системным воспалительным ответом [14, 17, 24].

Если протромбиновое время (ПВ) удлиняется более чем на 3 секунды относительно верхней границы нормы, инвазивные процедуры, такие как биопсия печени, спленопортография, чрескожная холангиография или хирургические

вмешательства, традиционно рассматриваются как связанные с повышенным риском кровотечения [12, 16]. Однако в последние годы для многих исследователей стало очевидным, что результаты исследований гемостаза периферической крови плохо коррелируют с реальной массивностью кровотечения и объемом кровопотери при выполнении биопсии, пункции или лапароскопии. Кровотечение после биопсии печени зачастую представляет собой трудно прогнозируемое событие, которое не может быть достоверно предсказано с использованием существующих методов исследования свертывающей системы крови. Аномальные коагуляционные тесты также не коррелируют с развитием гематом мягких тканей, кровотечений из варикозно расширенных вен и возникновением других геморрагических осложнений у больных ХЗП [11, 15, 16, 23].

Причинно-следственная связь между аномальными коагуляционными тестами и кровотечением у больных ХЗП длительное время считалась общепринятой, несмотря на то, что отклонения лабораторных показателей слабо связаны со сроками возникновения и интенсивностью развившихся кровотечений [13, 17]. Среди наиболее ранних методов оценки первичного гемостаза при циррозе печени использовалось определение времени кровотечения (ВК), которое рассматривалось как показатель нарушений первичного гемостаза и сосудосуживающего ответа [19, 21]. Установлено, что увеличение ВК ассоциируется с пятикратным увеличением риска снижения уровня гемоглобина после биопсии печени [11]. Вместе с тем время кровотечения не коррелирует с объемом кровопотери, что ставит под сомнение практическую ценность данного теста [12, 21]. Следует отметить, что традиционные коагуляционные тесты, такие как ПВ и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), также плохо ассоциируются с развитием кровотечений у пациентов с циррозом печени [12, 16].

Протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО), несмотря на отсутствие доказанной корреляции между их значениями и риском кровотечения, по-прежнему регулярно определяются у данной категории больных для оценки потенциальной опасности развития геморрагических осложнений [12, 16, 23]. Тесты генерации тромбина относятся к числу глобальных тестов гемостаза и рассматриваются как перспективные методы комплексной оценки свертывающей системы крови, позволяющие более объективно оценивать риск развития как кровотечений, так и тромботических осложнений [17, 20, 24].

В качестве альтернативы стандартным коагуляционным тестам предложен анализ функциональной активности тромбоцитов, однако его диагностическая значимость у пациентов с заболеваниями печени до настоящего времени изучена недостаточно, а роль в оценке риска кровотечений остается неясной. Пациенты с ХЗП могут иметь различные отклонения лабораторных показателей, отражающих изменения первичного гемостаза, включая увеличение времени кровотечения, тромбоцитопению и изменения маркеров активации тромбоцитов. Однако рядом исследований показано, что общепринятые диагностические тесты, такие как подсчет

тромбоцитов, время кровотечения, PFA-100 и тромбоэластография, не обладают достаточной клинической значимостью для стратификации риска кровотечения при циррозе печени [13, 21, 24]. Более того, процедуры, направленные на увеличение числа тромбоцитов или модификацию их функции, потенциально могут сопровождаться неблагоприятными последствиями. В связи с этим оптимальная тактика ведения пациентов с геморрагическими осложнениями при ХЗП продолжает оставаться предметом дискуссий.

Из анализа современных литературных данных следует, что снижение количества тромбоцитов не должно автоматически рассматриваться как показатель высокого риска кровотечения. Вместе с тем особую осторожность следует соблюдать у пациентов с тяжелой тромбоцитопенией, коррекция которой может быть оправдана при развитии геморрагических осложнений, а также перед выполнением инвазивных диагностических и лечебных процедур [15, 16, 23].

Специальные тесты лизиса тромба или агрегации тромбоцитов являются потенциально полезными в отдельных клинических ситуациях, однако их широкое применение ограничено недостаточной доступностью и отсутствием стандартизированных подходов к интерпретации результатов. Предпринимаются попытки продемонстрировать взаимосвязь между инвазивными процедурами, проводимыми пациентам с циррозом печени, и риском развития кровотечений из слизистых оболочек, для чего используется комплексная оценка системы гемостаза, включающая определение протромбинового времени и показателей фибринолитической активности [12, 20].

У пациентов с ХЗП выявляются противоречивые изменения, характеризующие функциональное состояние тромбоцитов, что продолжает оставаться предметом научных дискуссий. Хронические заболевания печени сопровождаются усилением окислительного стресса, что проявляется повышенной продукцией изопростанов — маркеров перекисного окисления липидов *in vivo*. Установлено, что данные процессы связаны с активацией никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы (NADPH-оксидазы, NOX-2), являющейся одним из основных источников активных форм кислорода. Показано, что у пациентов с циррозом печени повышенная продукция изопростанов может способствовать активации тромбоцитов и изменению их функциональной активности [14, 21].

Ряд авторов считает, что определение глобального фибринолитического потенциала (Global Fibrinolytic Capacity, GFC) позволяет наиболее полно оценить состояние фибринолитической системы у пациентов с циррозом печени. Особую ценность данный показатель может иметь для выявления больных с гиперфибринолизом, имеющих повышенную склонность к кровотечениям и геморрагическим осложнениям [20, 24].

Оценка уровня тканевого фактора (TF) — одного из ключевых белков, участвующих в процессах гемостаза и воспаления, рассматривается как перспективный подход к прогнозированию риска кровотечений. Установлено, что

активация моноцитов и тромбоцитов при циррозе печени сопровождается увеличением экспрессии моноцитарного тканевого фактора, что отражает тесную взаимосвязь между воспалительными и коагуляционными процессами [14, 24].

Дефицит тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАФИ) при ХЗП ассоциируется с активацией фибринолитической системы. Кроме того, показано, что уровень ТАФИ, в отличие от времени фибринолиза, может рассматриваться как независимый прогностический фактор выживаемости пациентов с циррозом печени. В связи с этим исследование ТАФИ потенциально может быть полезным при определении показаний к трансплантации печени и оценке прогноза заболевания [20, 24].

Предложены новые методы оценки дисбаланса между прокоагулянтными и антикоагулянтными механизмами, формирующегося у пациентов с циррозом печени. Одним из таких подходов является определение соотношения между повышенным уровнем фактора VIII и сниженной концентрацией протеина С, отражающее состояние ребалансированного гемостаза и позволяющее более объективно оценивать изменения коагуляционного потенциала у данной категории больных [13, 17, 19].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Цирроз печени и нарушения системы гемостаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 14–23.
2. Калинин А.В., Полунина Т.Е. Современные подходы к оценке риска кровотечений при циррозе печени // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 8. – С. 87–94.
3. Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Портальная гипертензия и геморрагические осложнения при циррозе печени // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 497–504.
4. Решетняк В.И., Решетняк Т.М. Заболевания печени и система гемостаза // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, № 5. – С. 4–21.
5. Саидов А.А., Юлдашев А.Т. Современные методы диагностики коагулопатий при хронических заболеваниях печени // Патология. – 2023. – № 2. – С. 118–124.
6. Туйчиев Л.Н., Рахимов Ш.М. Гемостатические нарушения у больных циррозом печени // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 5. – С. 71–77.
7. Халимов Ю.Ш., Арипов У.А. Современные возможности лабораторной диагностики нарушений гемостаза при заболеваниях печени // Вестник экстренной медицины. – 2021. – № 2. – С. 41–47.

8. Шарафутдинов М.А., Нурматов Р.И. Хронические заболевания печени и риск геморрагических осложнений // Евразийский медицинский журнал. – 2022. – № 1. – С. 26–34.
9. Юлдашев А.Т., Саидов А.А. Современные представления о нарушениях гемостаза при хронических заболеваниях печени // Медицинский журнал Узбекистана. – 2022. – № 4. – С. 33–40.
10. Якубов Б.М., Каримов Х.С. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза у пациентов с циррозом печени // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2021. – № 3. – С. 58–65.
11. Intagliata N.M., Caldwell S.H., Tripodi A. Etiology and management of bleeding in cirrhosis // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74. – P. 1014–1026.
12. Lange N.W., Salerno D.M., Berger K. et al. Management of Hepatic Coagulopathy in Bleeding and Nonbleeding Patients: An Evidence-Based Review // *Journal of Intensive Care Medicine*. – 2021. – Vol. 36, No. 5. – P. 514–526.
13. Lisman T., Hernandez-Gea V., Magnusson M., Roberts L., Stanworth S., Thachil J., Tripodi A. The concept of rebalanced hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 19, No. 4. – P. 1116–1122.
14. McMurry H.S., Northup P.G. The hemostatic and thrombotic complications of liver disease // *European Journal of Haematology*. – 2021. – Vol. 107, No. 4. – P. 383–393.
15. Northup P.G., Lisman T. Treatment of bleeding in patients with liver disease // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2021. – Vol. 19. – P. 1647–1656.
16. O’Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., Caldwell S.H. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 161. – P. 34–43.
17. Roberts L.N. Rebalanced hemostasis in liver disease: a misunderstood coagulopathy // *Hematology American Society of Hematology Education Program*. – 2021. – Vol. 2021, No. 1. – P. 485–491.
18. Roberts L.N., Bernal W. Incidence of bleeding and thrombosis in patients with liver disease // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. – 2020. – Vol. 46. – P. 656–664.
19. Tripodi A., Primignani M. Hemostasis abnormalities in cirrhosis: Myth or reality? // *Digestive and Liver Disease*. – 2022. – Vol. 54. – P. 1020–1028.
20. Van den Boom B.P., Lisman T. Pathophysiology and management of bleeding and thrombosis in patients with liver disease // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2022. – Vol. 44. – Suppl. 1. – P. 83–92.
21. Van Dievoet M.A., Stravitz R.T., Lisman T. Primary Hemostasis in Chronic Liver Disease and Cirrhosis: What Did We Learn over the Past Decade? // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21, No. 9. – Article 3294.
22. Violi F., Corazza G.R., Caldwell S.H. et al. Portal vein thrombosis and hemostatic abnormalities in cirrhosis // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2019. – Vol. 119. – P. 496–499.

23. Zanetto A., Senzolo M., Rodriguez-Castro K.I. Management of coagulation disorders in liver disease // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – Article 2145.

24. Zermatten M.G., Fraga M., Moradpour D. et al. Hemostatic alterations in patients with cirrhosis: from primary hemostasis to fibrinolysis // *Hepatology Communications*. – 2020. – Vol. 4. – P. 294–307.