

**Ю.А.Морозов<sup>1</sup>, Р.В.Медников<sup>2</sup>, М.А.Чарная<sup>1</sup>**  
**НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ**  
**И ИХ ДИАГНОСТИКА**

<sup>1</sup> – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, Москва, Россия; <sup>2</sup> - Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, Россия

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 сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности других, и нарушение функциональных взаимосвязей может привести к тяжелым патологическим последствиям, заключающимся или в повышенной кровоточивости, или тромбообразовании.

Печень играет ключевую роль в нормальном функционировании системы гемостаза. Поэтому печеночная недостаточность сопровождается многочисленными изменениями в этой системе.

Легкая и умеренная тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $50-150 \times 10^9/\text{л}$ ) может встречаться как при хронической, так и острой печеночной недостаточности. У пациентов с циррозом печени основной причиной тромбоцитопении является повышение секвестрации кровяных пластинок секвестрации в селезенке. Уменьшение выработки тромбопоэтина может вносить свой вклад в развитие тромбоцитопении у пациентов с печеночной недостаточности [26]. Еще одним механизмом уменьшения количества тромбоцитов при патологии печени служит развитие аутоиммунных процессов. У больных с алкогольным циррозом тромбоцитопения развивается вследствие прямого токсического воздействия этанола на мегакариопоэз, а также дефицита фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>.

Изменение функции тромбоцитов часто встречается при хронических и острых заболеваниях печени. При этом происходит нарушения адгезии и агрегации кровяных пластинок, которые обусловлены дефектами тромбоцитарных механизмов передачи сигнала, дефицитом пула хранения плотных гранул, приобретенным уменьшением уровня арахидоновой кислоты в мембране тромбоцитов. Увеличение синтеза клетками эндотелия простаглиннов и оксида азота, являющихся мощными ингибиторами функций тромбоцитов, усугубляет функциональный дефект тромбоцитов [5]. Избыточное количество циркулирующего в крови плазмина может приводить к протеолизу тромбоцитарных рецепторов с нарушением их агрегационной способности.

Дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания (факторов II, VII, IX и X) часто встречаются при острых и хронических паренхиматозных заболеваниях печени в результате уменьшения их синтеза. Однако при жировой дистрофии печени, остром отравлении алкоголем, билиарном циррозе уровни этих факторов могут быть нормальными [12]. Обычно одновременно развивается недостаточность всех четырех этих факторов, однако наиболее часто выявляется дефицит фактора VII, так как он имеет наименьший период полужизни (526 часов) по сравнению с другими факторами. Считается, что снижение активности фактора VII менее 9% связано с неблагоприятным прогнозом у больных с острой печеночной недостаточности [7]. Показано, что 93% больных циррозом печени и уровнем фактора VII менее 34% умерло в течение ближайших 10 месяцев наблюдения [34]. Таким образом, содержание и активность фактора VII считаются ранними предикторами выживаемости пациентов с заболеваниями печени.

Хотя фактор V синтезируется в печени, он не является витамин-К-зависимым фактором. Крайне низкие его уровни в крови были выявлены при молниеносной печеночной недостаточности, а уменьшение его содержания менее 20% ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [4]. Концентрация фактора V может возрастать при наличии у больного острой инфекции. Поэтому содержание фактора V не является диагностическим признаком, который позволил бы дифференцировать печеночно-клеточную недостаточность от механической обструкции желчных путей. Также его динамика не отражает в полной мере синтетическую функцию печени, так как фактор V чувствителен к действию плазмина и в значительной степени потребляется при активации тромбина.

Фактор VIII поступает в кровь путём печеночного и внепеченочного синтезов [13]. В отличие от других факторов свертывания крови, при заболеваниях печени концентрации факторов VIII и Виллебранда (ФВ), как правило, повышены. Однако концентрация антигенов к фактору VIII и ФВ у этих пациентов значительно выше, чем биологическая их активность, то есть существует непропорциональное увеличение функционально неактивных компонентов.

Самые высокие содержания в крови как фактора VIII, так и ФВ встречаются у пациентов с алкогольной болезнью печени и холестазом. Кроме того, повышенные их уровни были описаны при остром вирусном гепатите, алкогольном циррозе и других неалкогольных циррозах печени [11]. Также при заболеваниях печени повышение концентрации фактора VIII в крови может быть обусловлено его освобождением из некротизированных гепатоцитов или из-за увеличения скорости синтеза как белка острой фазы [25]. Ещё одним механизмом повышения уровня фактора VIII при болезнях печени является синтез ненормального гипоактивного фактора VIII [17]. Возможно также, что происходит снижение инактивации фактора VIII при недостаточности протеина С, приводит к увеличению фактора VIII в крови.

При патологии печени уровни факторов XI и XII, высокомолекулярного кининогена и прекалликреина в крови снижены и

коррелируют с уменьшением синтеза белка в печени [19]. Низкие уровни фибринстабилизирующего фактора XIII выявляются при острых и хронических печеночно-клеточных заболеваниях, но не при билиарном циррозе печени или желтухе. Недостаточность фактора XIII может явиться причиной кровотечений у пациентов с заболеваниями печени [32].

Умеренная гипофибриногенемия характерна для острых и хронических заболеваний печени и также ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Она развивается за счет снижения синтеза фибриногена, его повышенного потребления при хроническом внутрисосудистом свертывании крови, повышенного разрушения при активации фибринолиза. Уровень фибриногена может повышаться при желтухе, билиарном циррозе печени, гепатомах, метастатическом раке печени, острых воспалительных процессах в печени, обструкции желчных путей. Значительное уменьшение концентрации фибриногена в крови отмечается на поздних стадиях цирроза печени, при фульминантной печеночной недостаточности [35].

При заболеваниях печени также отмечается синтез фибриногена с низкой молекулярной массой. Действие тромбина на такой «ненормальный» фибриноген приводит к нарушению процессов образования полимеров фибрина. Кроме того, приобретенный дефицит фактора XIII приводит к формированию рыхлого сгустка, легко подвергающегося протеолитической деградации [25].

Дисфибриногенемия описана у 50-78% пациентов с хронической печеночной патологией. Фибриноген при этом содержит чрезмерное количество остатков сиаловой кислоты в  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепях. Синтез аномального фибриногена редко приводит к тяжелым кровотечениям, как правило, больные страдают легкой кровоточивостью [21].

Все белки, участвующие в процессе фибринолиза, за исключением ТАП и PAI-1, синтезируются в печени. Поэтому при патологии печени выявляют снижение плазменных уровней плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмина, TAFI. Лабораторные признаки активации фибринолиза обнаруживаются у 30-46% пациентов с патологией печени. Фибринолитическая активность крови увеличивается по мере прогрессирования заболевания печени и подвержена значительным межиндивидуальным колебаниям [15]. Ускорение фибринолиза связано прежде всего с уменьшением клиренса ТАП и других активаторов процесса без увеличения активностей PAI-1 и PAI-2. Нарушение синтеза  $\alpha_2$ -АП и TAFI способствует повышению концентрации циркулирующего в крови плазмина. Уровень TAFI значительно снижается у пациентов с циррозом печени, и это снижение коррелирует с тяжестью заболевания [8].

Гиперфибринолиз при патологии печени не сопровождается синдромом кровоточивости. Однако при хирургических вмешательствах у таких пациентов может развиваться повышенная кровоточивость в местах непосредственных манипуляций хирурга. Преждевременный лизис фибринового сгустка может быть причиной отсроченных кровотечений в раннем послеоперационном периоде.

Повышенный уровень D-димера в крови указывает на плазминовый лизис поперечных сшивок фибрина, то есть при этом гиперфибринолиз является вторичным по отношению к активации коагуляции. Выраженный гиперфибринолиз при печеночной патологии сопровождается также существенным снижением концентраций фибриногена и  $\alpha_2$ -АП за счет усиленного их потребления и нарушения синтеза в печени.

Наличие при патологии печени синдрома внутрисосудистого свертывания является до сих пор дискуссионным вопросом [30]. Использование современных высокочувствительных тестов, таких как фрагмент протромбина 1+2 (маркер генерации тромбина), уровень D-димера (маркер тромбинемии и активации плазмينا) выявляют ускорение внутрисосудистой коагуляции и фибринолиза практически у 30% больных с циррозом печени, которое коррелирует с тяжестью печеночной недостаточности [16].

Усиление интраваскулярного свертывания крови и фибринолиза отмечается у пациентов с умеренной и тяжелой степенью печеночной недостаточности и не выявляется у компенсированных больных. Такое состояние возникает в результате образования рыхлого сгустка фибрина при недостаточности фактора XIII, который восприимчив к плазминовой деградации, а также наличия дисфибриногенемии.

Еще одним дополнительным фактором активации фибринолиза является наличие эндотоксинемии даже в отсутствие очагов инфекции и сепсиса. Эндотоксинемия развивается за счет нарушения функции ретикулоэндотелиальной системы и/или наличия портальных шунтов. При декомпенсации цирроза печени высокие уровни циркулирующего в крови эндотоксина коррелировали с экспрессией моноцитарной м-РНК, концентрацией фрагмента протромбина 1+2 и D-димера [33]. После применения невсасывающихся антибиотиков для стерилизации кишечника отмечается уменьшение выраженности эндотоксинемии на фоне снижения фибринолитической активности крови.

Плазменные уровни TFPI у пациентов с заболеваниями печени, как правило, находятся в пределах нормы. Даже при значительном нарушении синтеза TFPI в гепатоцитах, его плазменная концентрация поддерживается за счет продукции эндотелиальными клетками [7].

Концентрации антитромбина III (АТ III), протеинов С и S,  $\alpha_2$ -макроглобулина при заболеваниях печени уменьшаются, что сопровождается снижением ингибирования тромбина. Помимо нарушения их синтеза, при острой и хронической патологии печени могут синтезироваться неполноценные протеины С и S с отсутствием С-карбоксилирования их молекул. Также у данной категории пациентов отмечается недостаточность протеина Z, но в настоящее время этот находится на стадии интенсивного изучения [18].

Недостаточность естественных антикоагулянтов, в первую очередь АТ III, неспособно в полной мере ингибировать повышенный уровень тромбинемии, что может результативаться тромботическими осложнениями.

Хотя тромбозы воротной или печеночной вен – редкое событие у пациентов с патологией печени, оно зачастую может явиться фатальным для больного.

Баланс между состоянием про- и антикоагулянтной систем определяет риск кровотечений или тромбозов. Хотя кровотечение встречается гораздо чаще, гемостатический дисбаланс при заболеваниях печени может приводить к фатальным тромбозам. Повышенная тромботическая активность связана, прежде всего, с недостаточностью естественных антикоагулянтов, которая коррелирует с тяжестью поражения печени. Чаще всего активность антикоагулянтов у печеночных больных находится на уровне 30-65% от нормальных значений [29].

Также развитию гиперкоагуляционного статуса может способствовать увеличение содержания в крови прокоагулянтных факторов – фактора VIII, ФВ. Больные с циррозом печени и наличие мутации гена протромбина имеют почти 6-кратное увеличение риска развития тромбоза портальной вены [2].

На вскрытии больных, умерших от патологии печени, тромбозы в одном или нескольких органах обнаруживаются в 54 и 22% случаев, соответственно [23]. Тромботические факторы риска независимо связаны со степенью поражения печени, и многочисленные факты подтверждают ускорение прогрессирования печеночной недостаточности при развитии обструкции сосудов печени [24].

Для оценки состояния системы гемостаза у пациентов с заболеваниями печени используют стандартные (скрининговые) и специфические (уточняющие) тесты.

Низкий уровень тромбоцитов, как правило, связан с клинической манифестацией портальной гипертензии, включая асцит и спленомегалию. Изолированное снижение численности тромбоцитов до 50-70 тыс/мм<sup>3</sup> обычно хорошо переносится пациентами и не приводит к геморрагическим проявлениям при условии отсутствия сопутствующей качественной патологии тромбоцитов. При выявлении тромбоцитопении у больных с патологией печени необходимо исключить также и другие возможные её причины, включая уменьшение их продукции вследствие недостаточности тромбопоэтина, токсического воздействия алкоголя, лекарственных средств, а также повышенную секвестрацию при гиперспленизме. У пациентов с вирусной этиологией поражения печени, особенно при вирусном гепатите С, целесообразно определение уровня антитромбоцитарных антител для оценки аутоиммунно-опосредованного разрушения тромбоцитов.

Удлинение времени кровотечения и/или наличие геморрагического синдрома может быть обусловлено нарушением функции тромбоцитов. Для исключения тромбоцитопатии используют изучение процессов агрегации кровяных пластинок с использованием различных индукторов [3].

В качестве индукторов используют АДФ, коллаген, ристоцетин, адреналин, арахидоновую кислоту, серотонин и другие. Ристоцетин вызывает агрегацию тромбоцитов с формированием тромбоцитарных сгустков без активации тромбоцитов. Он используется для выявления нарушений взаимодействий тромбоцитарных гликопротеинов Ib и фактора Виллебранда.

Коллаген позволяет выявить недостаточность секреции тромбоцитов, в низких концентрациях может применяться для изучения эффективности терапии аспирином и антагонистами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов. Адреналин применяют для определения гиперреактивности тромбоцитов, в малых дозах - мониторинга лечения аспирином и антагонистами P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, диагностирования болезни пула накопления, синдрома Квебек. Использование нескольких агонистов агрегации в различных концентрациях позволяет диагностировать многие функциональные нарушения тромбоцитов [22].

Протромбиновое время (ПТВ) и Международное нормализованное отношение (МНО) используются для оценки коагулопатии и тяжести повреждения печеночной ткани. Однако эти показатели могут иметь существенные внутри- и межлабораторные различия даже у одного и того же пациента. В исследовании M.J. Kovacs и др. (1994) было показано, что при патологии печени различные тромбопластины могут давать существенный разброс МНО в одних и тех же образцах плазмы [20]. K.W.E. Denson и др. (1999) у больных с печеночно-клеточной недостаточностью получили 25% разницу в МНО при использовании человеческого и кроличьего тромбопластинов [9]. Метод определения ПТВ по Quick у пациентов с патологией печени может быть менее пригодным, чем определение ПТВ по Owren [14].

Время свертывания крови обычно остаются в пределах нормы длительное время, пока уровни факторов свертывания крови не снизятся до 30-40% от нормы. Удлинение ПТВ при нормальном значении активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) свидетельствует об изолированном дефиците фактора VII, который влияет только на ПТВ. По мере прогрессирования основного заболевания происходит увеличение как ПТВ, так и АЧТВ, что отражает более глубокий дефицит витамин-К-зависимых факторов свертывания. Однако удлинение АПТВ может быть нивелировано при повышении уровня фактора VIII [27].

В исследовании S.A. Siddiqui и др. (2011) удлинение ПТВ ассоциировалось с желудочно-кишечными кровотечениями в 72% случаев, а увеличенное АЧТВ – в 70% наблюдений [31]. Несмотря на это, относительный риск развития кровотечений при выявлении пролонгированных ПТВ и АЧТВ был невысок – 1,02 (0,49-2,10) для ПТВ и 0,83 (0,47-1,145) для АЧТВ.

Уровень фибриногена в крови при компенсированном заболевании печени может быть нормальным или даже повышенным. Уменьшение концентрации фибриногена ниже 0,80 г/л значительно удлиняет результаты скрининговых клоттинговых тестов вследствие неспособности формирования детектируемого фибринового сгустка, который является конечной точкой при выполнении этих анализов.

Синтез неполноценного фибриногена при патологии печени также может явиться причиной удлинения лабораторных клоттинговых тестов. Диагностика дисфибриногенемий базируется на исследовании свертывания

плазмы крови с использованием ядовитых тестов – тромбиноподобных ферментов змеиных ядов (эхитокс, анцистрон, рептилаза, арвин и др.). В отличие от тромбина, эти реагенты отщепляют от фибриногена только пептиды А и не активируют фактор XIII [28]. При функционально полноценном фибриногене и отсутствии дефектов протромбина использование ядовитых тестов приводит к быстрому и полноценному образованию сгустка фибрина. Удлинение времени свертывания в этих тестах указывает на состояние, связанное с гипофибриногенемией, дисфибриногенемией, действием гепарина или наличием в кровотоке больших количеств растворимых фибрин-мономерных комплексов и/или продуктов деградации фибриногена.

Гиперфибринолиз диагностируется у 30-40% больных с заболеваниями печени, и его выраженность коррелирует с тяжестью основного заболевания [6]. Повышение фибринолитической активности крови чаще отмечается у лиц с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью, но редко выявляется у компенсированных пациентов. Данное состояние развивается в результате образования неполноценного фибринового сгустка вследствие дисфибриногенемии, недостаточности активности фактора XIII, который становится более восприимчивым к деградации плазмином при увеличении уровня тканевого активатора плазминогена. Снижение активностей ингибитора активатора плазминогена I типа и  $\alpha_2$ -антиплазмина приводит к вторичной активации фибринолиза [10].

Для выявления гиперфибринолиза используют лизис эуглобулинового сгустка, плазменные уровни Д-димера и продуктов деградации фибриногена, концентрацию тканевого активатора плазминогена, а также метод тромбоэластографии.

Для диагностики недостаточности естественных антикоагулянтов, и в первую очередь АТ III, используют определение их уровней активности (функциональный тест) и концентрации антикоагулянта в крови. Так как даже значительное снижение уровня АТ III при его функциональной полноценности не приводит к каким-либо осложнениям, в клинической практике наиболее часто определяют его активность в плазме крови.

Гемостатические нарушения при патологии печени взаимосвязаны с различными клинико-биохимическими синдромами патологии печени [1]. Так плазменные уровни тромбомодулина,  $\beta$ -тромбоглобулина, тканевого активатора плазминогена при хроническом гепатите и показатели эндотелина-1,  $\beta$ -тромбоглобулина, АТ III, активности и содержания ТАП, PAI-1 в случаях цирроза печени были сопряжены с выраженностью цитолитического синдрома. При тяжелом мезенхимально-воспалительном синдроме содержание в крови эндотелина-1, тромбоцитов,  $\beta$ -тромбоглобулина, АТ III, тканевого активатора плазминогена, время XIIIa-зависимого фибринолиза изменялись более выражено, чем при компенсированной стадии патологии печени или умеренно выраженной декомпенсации.

Холестатический синдром сопровождается увеличением значений ПТВ, тканевого активатора плазминогена и более низкими уровнями АТ III и протеина С у больных циррозом печени, тогда как при хроническом гепатите аналогичная динамика регистрировалась только в отношении содержания тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена I типа.

Прогностически тяжелые варианты цирроза печени характеризуются максимальными показателями эндотелина-1, тромбомодулина,  $\beta$ -тромбоглобулина, ПТВ, АЧТВ, тромбинового времени, активности и содержания тканевого активатора плазминогена, длительности XIIa-зависимого фибринолиза, D-димера, а также минимальными величинами количества тромбоцитов, АТ III, протеина С и плазминогена.

Заключение.

Таким образом, больные с заболеваниями печени, особенно на конечных стадиях печеночной недостаточности, имеют разнообразные гемостатические дефекты, которые затрагивают все звенья системы гемостаза, и тяжесть которых зависит от степени повреждения печени. Такие пациенты имеют узкую полосу поддержания гемостатического баланса, и существующие равновесие легко может трансформироваться в гипо- или гиперкоагуляцию. Как правило, эти нарушения сопровождаются повышенной кровоточивостью, но у некоторых больных развитие синдрома внутрисосудистой коагуляции может приводить к тромботическим эпизодам. Своевременное лабораторное выявление имеющихся дефектов системы гемостаза способствует предотвращению как геморрагических, так и тромботических осложнений, улучшать качество жизни пациентов и результаты лечения основного заболевания.

Список литературы

1. Корой П.В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени. // Автореф... докт. мед. наук. – Ставрополь, 2010. – 41 с.
2. Amitrano L., Guardascione M.A., Brancaccio V. et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. // J. Hepatol. – 2004. – vol. 40. – p. 736-741.
3. Bolognesi M., Boscato N. Spleen and liver cirrhosis. Relationship between splenic enlargement and portal hypertension in patients with cirrhosis. / In: New developments in liver cirrhosis research. Chen T.M. (ed.). // NY. - 2006. – p. 49-68.
4. Bustios C., Roman R., Davalos M., Zumaeta E. Prognosis factors in acute hepatic insufficiency. // Rev. Gastroenterol. Peru. – 2007. – vol. 27(1). – p. 25-30.
5. Cahill P.A., Redmond E.M., Sitzmann J.V. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. // Pharmacol. Ther. – 2001. – vol. 89. – p. 273-293.



6. Caldwell S.H., Hoffman M., Lisman T. et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. // *Hepatology*. – 2006. – vol. 44. – p. 1039-1046.
7. Chen J., Duan Z.P., Bai L. et al. Changing characteristic of blood coagulation factors and their correlation with blood coagulation status in different hepatic diseases. // *Zhonghua Gan. Zang. Bing. Za. Zhi*. – 2012. – vol. 20(3). – p. 206-210.
8. Colucci M., Binetti B.M., Branca M.G. et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. // *Hepatology*. – 2003. – vol. 38. – p. 230-237.
9. Denson K.W.E., Reed S.V., Haddon M.E. et al. Comparative Studies of rabbit and human recombinant tissue factor reagents. // *Thromb. Res.* – 1999. – vol. 94. – p. 255-261.
10. Ferro D., Celestini A., Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease. // *Clin. Liver Dis.* – 2009. – vol. 13(1). – p. 21-31.
11. Fimognari F.L., De Santis A., Piccheri C. et al. Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. // *J. Lab. Clin. Med.* – 2005. – vol. 146(4). – p. 238-243.
12. Fiore L., Levine J., Deykin D. Alterations of hemostasis in patients with liver disease. / In: *Hepatology: a textbook of liver disease*, 2nd edition, eds. Zakim and Boyer. // 1990. – vol.1 – chapt. 22. – p. 546-571.
13. Hollestelle M.J., Poyck P.P., Hollestelle J.M. et al. Extra-hepatic factor VIII expression in porcine fulminant hepatic failure. // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – vol. 3(10). – p. 2274-2280.
14. Horsti J. Comparison of Quick and Owren prothrombin time with regard to the harmonisation of the International Normalised Ratio (INR) system. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2002. – vol. 40. – p. 399-403.
15. Hu K.Q., Yu A.S., Tiyyagura L. et al. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – vol. 96. – p. 1581-1586.
16. Joist J.H. AICF and DIC in liver cirrhosis: expressions of a hypercoagulable state. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – vol. 94. – p. 2801-2803.
17. Kelly D.A., Summerfield J.A. Hemostasis in liver disease. // *Semin. Liver Dis.* – 1987. – vol. 7(3). – p. 182-191.
18. Kemkes-Matthes B., Matthes K.J. Protein Z, a new haemostatic factor, in liver diseases. // *Haemostasis*. – 1995. – vol. 25(6). – p. 312-316.
19. Kotronen A., Joutsu-Kortonen L., Sevastianova K. et al. Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non-alcoholic fatty liver disease. // *Liver Int.* – 2011. – vol. 31(2). – p. 176-183.
20. Kovacs M.J., Wong A., MacKinnon K. et al. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. // *Thromb. Haemost.* – 1994. – vol. 71. – p. 727-730.
21. Math S.K., Sanders M.A., Holleseed S.C. Unexpected laboratory diagnosis: Acquired dysfibrinogenemia in a bleeding patient with liver disease. // *MLO Med. Lab. Obs.* – 2010. – vol. 42(10). – p. 30, 32, 34.

22. Moffat K.A., Ledford-Kraemer M.R., Nichols W.L. North American specialized coagulation laboratory association. Variability in clinical laboratory practice in testing for disorders of platelet function // *Thromb. Haemost.* – 2005. – vol. 93. – p. 549-553.
  23. Oka K., Tanaka K. Intravascular coagulation in autopsy cases with liver diseases. // *Thromb. Haemost.* – 1979. – vol. 42. – p. 564-570.
  24. Papatheodoridis G.V., Papakonstantinou E., Andrioti E. et al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. // *Gut.* – 2003. – vol. 52. – p. 404-409.
  25. Pereira S.P., Langley P.G., Williams R. The management of abnormalities of hemostasis in acute liver failure. // *Semin. Liver Dis.* – 1996. – vol. 16(4). – p. 403-414.
  26. Pradella P., Bonetto S., Turchetto S. et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. // *J. Hepatol.* – 2011. – vol. 54(5). – p. 894-900.
  27. Rapaport S.I. Coagulation problems in liver disease. // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2000. – vol. 11(Suppl. 1). – p. S69-S74.
  28. Roberts H.R., Stinchcombe T.E., Gabriel D.A. The dysfibrinogenemias // *Br. J. Haematol.* — 2001. – vol. 114. – p. 249-257.
  29. Romero Gomez M., Suarez Garcia E., Lopez Lacomba D. et al. Antiphospholipid antibodies are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2000. – vol. 31. – p. 237-240.
  30. Senzolo M., Burra P., Cholongitas E. et al. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – vol. 12. – p. 7725-7736.
  31. Siddiqui S.A., Ghani M.H., Memon M.A. et al. Coagulation abnormalities in patients with chronic liver disease in Pakistan. // *J.P.M.A.* – 2011. – vol. 61. – p. 363-367.
  32. Tacke F., Fieldler K., von Depka M. et al. Clinical and prognostic role of plasma coagulation factor XIII activity for bleeding disorders and 6-year survival in patients with chronic liver disease. // *Liver Int.* – 2006. – vol. 26(2). – p. 173-181.
  33. Violi F., Ferro D., Basili S. et al. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis. // *Gastroenterology.* – 1995. – vol. 109. – p. 531-539.
  34. Violi F., Ferro D., Basili S. et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow-up of 165 liver cirrhotic patients. // *Hepatology.* – 1995. – vol. 22. – p. 96-100.
- Vukovich T., Teufelbauer H., Fritzen M. et al. Hemostasis activation in patients with liver cirrhosis. // *Thromb. Res.* – 1995. – vol. 77(3). – p. 271-278.