

Получена: 18 марта 2022 / Принята: 15 июня 2022 / Опубликовано online: 30 июня 2022

DOI 10.34689/SH.2022.24.3.022

УДК 616.36-008.5:636.15-092

## МЕХАНИКАЛЫҚ САРҒАЮ КЕЗІНДЕГІ ГЕМОСТАЗ ЖҮЙЕСІНІҢ ПАТОФИЗИОЛОГИЯЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

**Меруерт Т. Оразгалиева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Назарбек Б. Омаров**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Молдир М. Акбаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000>

<sup>1</sup> «Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қаласы, Қазақстан Республикасы.

### Түйіндеме

**Кіріспе:** бауыр тінінің созылмалы зақымдануы, өт жолдарының тарылуы немесе бауырдың паренхималық аурулары гемостаз жүйесінің патологиясымен бірге жүруі мүмкін. Механикалық сарғаю кезіндегі гемостазға әсер ететін механизмдерді төрт тұрғыдан қарастыруға болады: біріншісі механикалық сарғаюдағы К дәрумені жетіспеушілігіне қатысты, екіншісі жалғасатын фиброз мен бауыр циррозының гемостазға әсерін сипаттайды, үшіншісі инфекциялық-септикалық механизмдер мен гемостаз жүйесінің өзара байланысын, обструктивті сарғаюмен ауыратын науқастардағы клиникалық маңыздылығын талдайды, ал соңғысы механикалық сарғаюмен көрінетін және қанның ұю жүйесіне әсер етуі мүмкін нақты факторларды талдауды қамтиды.

Холестазбен ауыратын науқастардағы гемостатикалық өзгерістердің патофизиологиясын түсіну және көбінесе бауыр ауруы дәл диагноз қою мен емдеудің кілті болып табылады. Жақсы білімді әр науқасты мұқият тексерумен үйлестіру ең перспективалы нәтижеге әкелуі мүмкін

**Зерттеу мақсаты:** механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарда гомеостаз туралы әдебиеттерді зерттеу.

**Іздеу стратегиясы:** ғылыми ақпаратты жүйелі іздеуді жүргізу және алға қойылған мақсатқа жету үшін 2005 жылдан 2020 жылға дейін мамандандырылған іздеу жүйелерін (Google Scholar) және электронды ғылыми кітапханаларды (CyberLeninka, e-library) қолдана отырып, дәлелді медицинаның деректер базасындағы (PubMed) ғылыми жарияланымдарға талдау жасалды. *Қосу критерийлері:* жоғары әдіснамалық сападағы зерттеулер: мета-анализ, жүйелі шолу және когорттық зерттеулер, сондай-ақ ағылшын, орыс тілдерінде нақты тұжырымдалған және статистикалық дәлелденген қорытындылары бар Жарияланымдар. *Шығару критерийлері:* баяндамалардың қысқаша мазмұны, тезистер түріндегі хабарламалар, жарнамалық мақалалар.

**Нәтижелері:** механикалық сарғаю кезіндегі гемостазға әсер ететін механизмдерді төрт тұрғыдан қарастыруға болады: біріншісі механикалық сарғаюдағы К дәрумені жетіспеушілігіне қатысты, екіншісі жалғасатын фиброз мен бауыр циррозының гемостазға әсерін сипаттайды, үшіншісі инфекциялық-септикалық механизмдер мен гемостаз жүйесінің өзара байланысын, обструктивті сарғаюмен ауыратын науқастардағы клиникалық маңыздылығын талдайды, ал соңғысы механикалық сарғаюмен көрінетін және қанның ұю жүйесіне әсер етуі мүмкін нақты факторларды талдауды қамтиды.

**Қорытынды:** механикалық сарғаюы бар науқаста гемостаздың бұзылуы көп факторлы және бағалау қиын. Жалпы ереже - науқасты зертханалық зерттеулердің нәтижелері емес, дәрігер емдеуі керек. Коагуляция тестілері арқылы алынған ақпарат клиникалық тәжірибеде мұқият зерттеліп, түсіндірілуі керек.

**Түйін сөздер:** плазмин, пламиноген, фибрин, фибриноген, диссеминацияланған тамыршілік қан ұюы, қанның ұю факторлары, коагулопатия, коагуляция, тромбоциттер, тромбозин, бауыр жеткіліксіздігі, механикалық сарғаю, цирроз, жүйелік қабыну, сепсис, гемостаздың бұзылуы.

### Abstract

## PATHOPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN MECHANICAL JAUNDICE

**Meruert T. Orazgalieva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>

**Meyrbek J. Aimagambetov**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Nazarbek B. Omarov**<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Moldir M. Akbaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000>

<sup>1</sup> NJSC "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

**Ingestion:** chronic damage to liver tissue, narrowing of the bile ducts, or parenchymal liver diseases can be accompanied by pathologies of the hemostasis system. The mechanisms affecting hemostasis in mechanical jaundice can be considered from four perspectives: the first refers to vitamin K deficiency in mechanical jaundice, the second describes

the effect of ongoing fibrosis and cirrhosis of the liver on hemostasis, the third analyzes the relationship between infectious-septic mechanisms and the hemostasis system, its clinical significance in patients with obstructive jaundice, and the latter includes the analysis of specific factors.

Understanding the pathophysiology of hemostatic changes in patients with cholestasis and often liver disease is the key to accurate diagnosis and treatment. Combining good knowledge with a thorough examination of each patient can lead to the most promising result

**The purpose of the study:** to study the literature on homeostasis in patients with mechanical jaundice.

**Search strategy:** in order to systematically search for scientific information and achieve the goal, scientific analysis of publications in the database of evidence-based medicine (pubmed) was carried out from 2005 to 2020 using specialized search engines (Google Academy) and electronic scientific libraries (Cyberleninka, address electronic Biblioteka). Inclusion criteria: research of high methodological quality: meta-analysis, systematic review and cohort studies, as well as publications in English and Russian with clearly formulated and statistically proven conclusions. Criteria for publication: summary of reports, messages in the form of abstracts, advertising articles.

**Results:** the mechanisms affecting hemostasis in mechanical jaundice can be considered from four perspectives: the first relates to vitamin K deficiency in mechanical jaundice, the second describes the effect of ongoing fibrosis and cirrhosis of the liver on hemostasis, the third analyzes the relationship between infectious-septic mechanisms and the hemostasis system, its clinical significance in patients with obstructive jaundice, and the latter includes the analysis of specific factors

**Conclusion:** hemostasis disorders in a patient with mechanical jaundice are multi-factorial and difficult to assess. The general rule is that the patient should be treated by a doctor, not by the results of laboratory tests. The information obtained through coagulation tests should be carefully studied and interpreted in clinical practice.

**Keywords:** *plasmin, plasminogen, fibrin, fibrinogen, disseminated intravascular blood clotting, blood clotting factors, coagulopathy, coagulation, platelets, thrombopoietin, liver failure, mechanical jaundice, cirrhosis, systemic inflammation, sepsis, hemostasis disorders.*

#### Резюме

### ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ

**Меруерт Т. Оразгалиева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-9899-9881>

**Мейрбек Ж. Аймагамбетов<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0003-4699-8200>

**Назарбек Б. Омаров<sup>1</sup>**, <http://orcid.org/0000-0002-6201-8263>

**Молдир М. Акбаева<sup>1</sup>**, <https://orcid.org/0000-0002-3616-7000>

НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

**Введение:** хроническое поражение ткани печени, сужение желчных протоков или паренхиматозные заболевания печени могут сопровождаться патологией системы гемостаза. Механизмы, влияющие на гемостаз при механической желтухе, можно рассматривать с четырех точек зрения: первая относится к дефициту витамина К при механической желтухе, вторая описывает влияние продолжающегося фиброза и цирроза печени на гемостаз, третья анализирует взаимосвязь инфекционно-септических механизмов и системы гемостаза, клиническую значимость у больных обструктивной желтухой, а последняя включает анализ конкретных факторов, проявляющихся механической желтухой и способные повлиять на систему свертывания крови.

Понимание патофизиологии кровоостанавливающих изменений у больных холестазом и часто заболевание печени является ключом к точной диагностике и лечению. Сочетание хороших знаний с тщательным обследованием каждого пациента может привести к наиболее многообещающему результату

**Цель исследования:** изучить литературу о гомеостазе у больных механической желтухой.

**Стратегия поиска:** для проведения систематического поиска научной информации и для достижения поставленной цели был проведен анализ научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed), с помощью специализированных поисковых систем (Google Scholar) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library) с 2005 по 2020 год. *Критерии включения:* исследования высокого методологического качества: метаанализ, систематический обзор и когортные исследования, так же публикации с четко сформулированными и статистически доказанными выводами на английском, русском языках. *Критерии исключения:* резюме докладов, сообщения в виде тезисов, рекламные статьи.

**Результаты** механизмы, влияющие на гемостаз при механической желтухе, могут быть рассмотрены в четырех ракурсах: первый касается недостаточности витамина К при механической желтухе, второй описывает влияние продолжающегося фиброза и цирроза печени на гемостаз, третий анализирует взаимосвязь инфекционно-септических механизмов и системы гемостаза, их клинического значения у пациентов с обструктивной желтухой, и последний предполагает анализ конкретных факторов, которые проявляются механической желтухой и могут сами по себе влиять на систему свертывания крови.

**Выводы:** Нарушение гемостаза у пациента с механической желтухой является многофакторным и трудно поддающимся оценке. Общее правило - лечить пациента должен врач, а не результаты лабораторных

исследований. Информация, полученная с помощью тестов на коагуляцию, должна быть тщательно изучена и интерпретирована в клинической практике.

**Ключевые слова:** плазмин, плазминоген, фибрин, фибриноген, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, факторы свертывания крови, коагулопатия, коагуляция, тромбоциты, тромбоцитоз, печеночная недостаточность, механическая желтуха, цирроз, системное воспаление, сепсис, нарушение гемостаза.

#### Библиографиялық сілтеме:

Оразгалиева М.Т., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Акбаева М.М. Механикалық сарғаю кезіндегі гемостаз жүйесінің патофизиологиялық сипаттамасы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2022. 3 (Т.24). Б. 194-203. doi 10.34689/SH.2022.24.3.022

Orazgaliyeva M.T., Aimagambetov M.J., Omarov N.B., Akbaeva M.M. Pathophysiological characteristics of the hemostasis system in mechanical jaundice // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2022, (Vol.24) 3, pp. 194-203. doi 10.34689/SH.2022.24.3.022

Оразгалиева М.Т., Аймагамбетов М.Ж., Омаров Н.Б., Акбаева М.М. Патофизиологическая характеристика системы гемостаза при механической желтухе // Наука и Здравоохранение. 2022. 3(Т.24). С. 194-203. doi 10.34689/SH.2022.24.3.022

#### Кіріспе.

Бауыр-организмдегі органикалық синтездің метаболикалық қолдауы мен жүйелік функцияларын қамтамасыз ететін ең маңызды орган [25]. Оның тіңдерінің жұмыс істеуі қан ақуыздарының көп бөлігін қалыптастыруға, анаэробты тотыққан заттардың қалпына келуіне, көптеген ақуыз емес компоненттердің синтезіне әкеледі. Бұл процестер ағзаның жоғары күрделілігіне және метаболизмдік белсенділігіне байланысты сақталады, бұл оны сыртқы және ішкі ортаның өзгеруіне байланысты зақымдануға осал етеді [54]. Қосымша теріс фактор асқазан-ішек жолымен байланысты бауырдың қосалқы жүйелерінің сезімталдығы, әсіресе егде жастағы адамдарда аурудың жоғары ықтималдығы болуы мүмкін [11,26]. Соңғысының популяциядағы үлесі үнемі өсіп келеді.

Бұл проблемалар бауыр ауруларын және олармен байланысты организмдегі патологиялық өзгерістерді өте өзекті етеді. Бауыр патологиясының гемостаз жүйесіне әсері маңызды аспектілердің бірі болуы мүмкін, өйткені оның плазмалық-коагуляциялық байланысының маңызды факторларының көпшілігі осы органда қалыптасады.

**Зерттеу мақсаты:** механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарда гомеостаз туралы әдебиеттерді зерттеу.

**Іздеу стратегиясы:** ғылыми ақпаратты жүйелі іздеуді жүргізу және алға қойылған мақсатқа жету үшін 2005 жылдан 2020 жылға дейін мамандандырылған іздеу жүйелерін (Google Scholar) және электронды ғылыми кітапханаларды (CyberLeninka, e-library) қолдана отырып, дәлелді медицинаның деректер базасындағы (PubMed) ғылыми жарияланымдарға талдау жасалды. **Қосу критерийлері:** жоғары әдіснамалық сападағы зерттеулер: мета-анализ, жүйелі шолу және когорттық зерттеулер, сондай-ақ ағылшын, орыс тілдерінде нақты тұжырымдалған және статистикалық дәлелденген қорытындылары бар Жарияланымдар. **Шығару критерийлері:** баяндамалардың қысқаша мазмұны, тезистер түріндегі хабарламалар, жарнамалық мақалалар.

#### Бауыр зақымданған кезде қанның ұю жүйесінің қалыптасуының бұзылуы.

Бауырдың ақуыз синтездейтін функциясының компоненттері ретінде онда қанның ұюының көптеген факторлары (фибриноген, протромбин, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII, преалликреин, HMWK), табиғи антикоагулянттар (антитромбин-III, гепарин-II кофакторы, с протеині, s протеині, TFPI-1, TFPI-2) және фибринолитикалық жүйенің компоненттері (плазминоген, α2-антиплазмин, TAFI) [5-7]. Бауыр тінінің созылмалы зақымдануы, өт жолдарының обструкциясы немесе бауырдың паренхималық аурулары гемостаз жүйесінің патологиясымен бірге жүруі мүмкін, ол әдетте протромбин уақытының және халықаралық қалыпқа келтірілген арақатынастың (MNC) көрсеткіштерімен анықталады.

Зақымдалған гепатоциттермен қанның ұю факторларының өндірілуінің бұзылуы ішекте өттің болмауына байланысты К витаминінің сіңуінің төмендеуімен үйлеседі. К дәрумені микросомальды ферменттің маңызды коэффициенті болып табылады, ол II, VII, IX және X факторларының белсенді емес бауыр прекурсорларындағы көптеген пептид-байланысқан глутамин қышқылының қалдықтарының посттрансляциялық карбоксилденуін катализдейді.

Сарғаюмен ауыратын науқаста ауызша (өт қышқылдарымен бірге) немесе К витаминін парентеральді енгізуге қарамастан, осы науқастарда гемостаз бұзылыстарын түзетуде қиындықтар сақталуы мүмкін [41]. Қан кету эпизодтары немесе тромботикалық көріністер сарғаюмен ауыратын науқастың клиникалық жағдайын ауырлатуы мүмкін. Бұл көріністер дәл диагноз қою және тиімді емдеуді қамтамасыз ету үшін мұқият клиникалық және зертханалық тәсілді қажет етеді [6].

Бактериялық инвазия механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарда гемостаздың бұзылуының патофизиологиясында маңызды рөл атқарады. Көптеген зерттеулер көрсеткендей, механикалық сарғаю бактериялардың анимациялық модельдерде, сондай-ақ адамдарда таралуын едәуір арттырады [38,18]. Мұндай жағдайларда ішек бактериялары мен

эндотоксиндер шырышты қабыққа еніп, мезентериялық лимфа түйіндеріне немесе басқа да алыс тіндерге жетіп, жүйелі қабыну реакциясын тудырады. Нәтижесінде септикалық асқинулар мен көп ағзалық жеткіліксіздік осы пациенттердің едәуір бөлігінде дамиды. Коагуляциялық каскадты, негізінен тіндік факторды (TF) белсендіру арқылы іске қосу түпкілікті нәтиженің негізгі параметрі болып табылады; TF шамадан тыс және теңгерімсіз өндірісі және қанның ұю жүйесінің сыртқы кешенінің кейіннен бақыланбайтын активтенуі тіпті клиникалық түрде көрсетілген тромботикалық құбылыстарға және / немесе таратылған тамырішілік коагуляцияға әкелуі мүмкін.

Жүйелік қабыну сонымен қатар холестаэмен бірге жүретін бауырдың екі созылмалы ауруындағы патогенездің құрамдас бөлігі болып табылады: бастапқы билиарлы цирроз және гиперкоагуляция жағдайы тіркелген бастапқы склерозды холангит [43]. Гиперкоагуляцияға әкелетін септикалық немесе қабыну асқинуларынан басқа, механикалық сарғаю кезінде гемостаздың бұзылуының қосымша патофизиологиялық жолдарын анықтау үшін негізгі патология өте маңызды.

Механикалық сарғаюды тудыратын қатерлі аурулар, әсіресе ұйқы безінің аденокарциномасы әртүрлі механизмдер арқылы коагуляцияға әсер етуі мүмкін екендігі белгілі. Сонымен қатар, жедел панкреатит (холедохолитиаздан туындауы мүмкін) протромботикалық күймен бірге жүретіні, негізінен тамырлы-тромбоциттік буынның қозуына байланысты [29].

Осылайша, механикалық сарғаю кезіндегі гемостазға әсер ететін механизмдерді төрт тұрғыдан қарастыруға болады: біріншісі механикалық сарғаюдағы К дәрумені жетіспеушілігіне қатысты, екіншісі жалғасатын фиброз мен бауыр циррозының гемостазға әсерін сипаттайды, үшіншісі инфекциялық-септикалық механизмдер мен гемостаз жүйесінің өзара байланысын, олардың обструктивті сарғаюы бар пациенттердегі клиникалық маңыздылығын талдайды, ал соңғысы механикалық сарғаюмен көрінетін және қанның ұю жүйесіне әсер етуі мүмкін нақты факторларды талдауды қамтиды.

#### **Механикалық сарғаю кезінде К витаминінің тапшылығы.**

К дәрумені II, VII, IX және X факторларын, сондай-ақ C, S және Z ақуыздарын синтездеу үшін маңызды фактор болып табылады, өйткені ол амин аймағында глутамин қышқылының гамма-карбоксилденуін катализдейді. Бұл процесс бауырдың зақымдануынан туындамайды, бірақ көбінесе бауыр ауруымен байланысты. Шын мәнінде, К дәрумені жетіспеушілігінің негізгі нәтижесі-функционалды белсенділігі төмендеген PIVKA (К витаминінің жетіспеушілігінен туындаған прекурсорлар) деп аталатын декарбоксилденген прекурсорлардың өндірісі [17].

К дәрумені-бұл майда еритін витамин, ол ішектен сіңу үшін өт қышқылының тұздарын қажет етеді. Ішектің бактериялық флорасы өт тұздарының метаболизміне қатысады немесе К витаминінің аз мөлшерін шығарады, осылайша ішектегі немесе экстрапептикалық холестаздың дамуымен ішекте К

витаминінің сіңуі төмендейді, бұл механикалық сарғаюы бар науқастарда К витаминінің жетіспеушілігіне әкеледі. Бұл науқастарда протромбин уақыты бойынша бағаланатын коагуляцияның қалыпты бейінінің болуына қарамастан геморрагиялық диатез жиі байқалады [4,57].

Протромбин уақытынан басқа, PIVKA деңгейін өлшеу (және әсіресе PIVKA-II немесе дезгаммакарбоксилденген протромбин) К витаминінің жетіспеушілік дәрежесін бағалау үшін қолданылады, бірақ бұл зерттеу гепатоцеллюлярлық карцинома алынып тасталмаса, қате нәтиже алу қаупі жоғары. 10 мг К витаминін парентеральді енгізу Сарысу деңгейін толтырады, протромбин уақытын қалыпқа келтіреді және қан кету эпизодтарының алдын алады.

#### **Прогрессивті бауыр жеткіліксіздігі және цирроз.**

Бауыр фиброзы дамыған сайын және цирроз жағдайында бауыр жеткіліксіздігінің өршуі кезінде гемостаз жүйесінде жалпы бұзылулардың болуы зертханалық зерттеулер үшін қолжетімді болады, содан кейін клиникалық манифестация алады. Қатерлі ісіктерде холестаэзы бар науқаста циррозға қарай жалғасып келе жатқан эволюция сирек кездеседі, өйткені көп жағдайда өмір сүру уақыты ісік процесінің дамуын анықтайды. Алайда, бастапқы склерозды холангит сияқты механикалық сарғаюға әкелетін қатерлі ауруларда бауыр циррозы сөзсіз нәтиже болып табылады. Бауыр циррозының мүмкіндігін ауру тарихында белгісіз этиологияның созылмалы холестатикалық синдромы бар әрбір пациентте бағалау керек.

Бауыр циррозы кезіндегі Тромбоцитопения елеулі болып табылады және негізінен тромбоциттердің үлкейген көк бауырда (іркілісті спленомегалия) артуымен түсіндіріледі [42]. Сонымен қатар, бұл өзгерістер тромбоздың деңгейінің төмендеуіне ықпал етеді деген болжам бар, өйткені бауыр трансплантациясы тромбоздың өндірісін арттырады және көкбауырдың мөлшеріне байланысты тромбоцитопенияны қалпына келтіреді [23].

Дегенмен, созылмалы және жедел бауыр жеткіліксіздігі кезіндегі плазмадағы тромбоздың деңгейіне қатысты қарама-қайшы нәтижелер жарияланды [13,30,20]. Тромбоцитопенияның басқа ықтимал себептері ұсынылды, мысалы, тромбоциттердің жартылай шығарылу кезеңінің төмендеуі, аутоантиденелердің болуы, әсіресе бастапқы билиарлық цирроз немесе склерозды холангитпен ауыратын науқастарда, фолий қышқылының жетіспеушілігі және мегакарицитопоз элементтеріне этанолдың уыттылығы, әсіресе алкогольді теріс пайдаланатын адамдарда [56,60,22,66]. Сонымен, таратылған тамырішілік коагуляцияның болуы, тіпті субклиникалық болса да, даулы болып қала береді [5].

Тромбоциттер функциясының бұзылуы бауырдың созылмалы немесе өткір аурулары бар науқастарда жиі кездеседі. АДФ, арахидон қышқылы, коллаген және тромбин сияқты ынталандыруларға жауап ретінде тромбоциттердің *in vitro* агрегациясы бұзылғаны көрсетілген [27,58]. Сондай-ақ, қалыпты қан ағымы

жағдайында тромбоциттердің тамыр қабырғасымен әрекеттесуі бұзылғандығы көрсетілген [24]. Агрегацияның өзгеруі гемостаздың тамырлы-тромбоциттік буыны шеңберінде сигнал беру механизмдерінің бұзылуынан, жинақталу пулының жетіспеушілігінен және тромбоциттер мембранасында арахидон қышқылы (тромбоксан А2 синтезі үшін қажетті) деңгейінің төмендеуінен туындауы мүмкін [14,55].

Сонымен қатар, простаглицлин мен азот тотығының (тромбоциттер функциясының күшті ингибиторлары) эндотелий жасушаларының көбеюі тромбоциттер функциясының *in vivo* бұзылуына ықпал етуі мүмкін [15,52]. Соңында, тромбоциттердің тамыр қабырғасымен әрекеттесуі бауыр аурулары бар науқастарда тромбоциттер рецепторларының плазминмен протеолизіне байланысты немесе гематокриттің төмендеуіне байланысты бұзылуы мүмкін [36,46].

Тромбоциттердің ақауларынан басқа, бауыр функциясы бұзылған науқастарда қанның ұю факторлары синтезінің төмендеуі байқалады. Коагуляция каскадына кіретін ақуыздардың барлығы дерлік бауырда синтезделеді және олардың көпшілігі үшін бауыр жалғыз өндіріс орны болып табылады. Прокоагулянттық факторлардың белсенділігінің төмендеу дәрежесі бауырдың зақымдану дәрежесіне, геморрагиялық диатездің болуына және аурудың барысы мен болжамына байланысты.

Стандартты коагуляция тестілері плазмадағы тиісті факторлардың деңгейі нормадан 30-40% - дан төмен болғанға дейін бұзушылықтардың болуын көрсетпейді, ал әр фактор үшін нақты сынақтар қол жетімді, бірақ өте Ақпараттық емес және күнделікті клиникалық тәжірибеде сирек қолданылады.

V және әсіресе VII факторлары қысқа жартылай шығарылу кезеңіне ие болғандықтан (сәйкесінше 12 және 4-6 сағат), оларды анықтау бауырдың жедел жеткіліксіздігінде ақпараттық нәтиже бере алады. VII фактор мен фибриноген жедел фазаның ақуыздары болғандықтан, олардың құрамы процестің бастапқы кезеңдерінде артады, ал айтарлықтай төмендеуі таратылған тамыршілік ұюдың дамуын көрсетуі мүмкін [12].

Бауыр жеткіліксіздігімен бірге жүретін негізгі сапалық бұзылыс-бұл фибриноген молекулаларының активтенуінің жоғарылауы нәтижесінде фибрин мономерлерінің қалыптан тыс полимерленуімен сипатталатын дисфибриногенемия.

Бауырдың диффузды аурулары сонымен қатар гиперфибринолиздің болуымен сипатталады, ол эвглобин тромбының лизис уақытының қысқаруымен және D-димер, FDP және фибрин деңгейінің жоғарылауымен көрінеді және негізінен фибринолитикалық агенттердің, негізінен tPA клиренсінің төмендеуімен түсіндіріледі. Сонымен қатар,  $\alpha$ 2-антиплазминнің төмен деңгейі және тромбин белсендіретін фибринолиз ингибиторы (гепатоциттердің ақуыз өндірісінің бұзылуына байланысты) бұл процестің дамуына ықпал етуі мүмкін [32]. Гиперфибринолиз толығымен бастапқы процедура ма,

әлде ішінара коагуляцияны үздіксіз белсендірудің нәтижесі ме, жоқ па әлі белгісіз [34,59].

Бауыр циррозы бар 32 науқаста бастапқы және қайталама гемостатикалық механизмнің толық талдауы фибриноген, XIII фактор, плазминоген ингибиторы және TFPI-ден басқа барлық көрсеткіштердің бұзылғанын көрсетті. PFA-100 АДФ-ны ынталандырғаннан кейін, рt белсенділігі, X факторы, V факторы, фибрин және плазминоген цирроздың ауырлығымен дербес байланысты болды және аурудың алғашқы кезеңдерінде қалыпты орташа мәннен ауытқуларға ие болды, бұл гемостаздың бұзылуы тіпті субклиникалық бауыр циррозында да болады деп болжайды [1].

Бауыр циррозы бар науқастарда гемостаз жүйесінің өзгеруінің соңғы нәтижесі геморрагиялық диатез болса да, бұл науқастарда көбінесе портал венасының тромбозы байқалады. Осылайша, бауыр циррозы бар пациенттің жағдайы кенеттен нашарлаған жағдайда, қақпалық тамыр тромбозының болуын мұқият анықтау керек [47]. Алайда, тромбоздың дамуы жергілікті қан айналымының жағдайымен және негізінен портал венасында қан ағымының төмендеуімен байланысты болуы мүмкін. Бұл аспект цирроздағы клиникалық маңызды коагулопатия шындыққа қарағанда миф болып табылады деп болжанатын зерттеу нәтижелерімен расталады, өйткені бұл пациенттерде эндогендік тромбиннің белсенділігін анықтауда тромбиннің жеткілікті деңгейі бар [9,16].

***Механикалық сарғаюы бар пациенттерде жүйелі қабыну / сепсис және гемостаздың бұзылуы.***

Механикалық сарғаю кезінде таратылған тамыршілік коагуляцияның пайда болуы және оның өт жолдарының инфекциясымен байланысы бұрыннан табылған [40]. Механикалық сарғаю және өт инфекциясы бар пациенттерде плазмадағы эндотоксиндердің, цитокиндердің және C-реактивті ақуыздың жоғары деңгейі өт жолдарын құрғатқаннан кейін уақытша жақсартылды [39].

Инфекциялық агенттер бірқатар цитокиндердің өндірісін күшейтеді: интерлейкин - 1 (IL-1), IL-6 және ісік некрозының факторы (TNF), олар гемостазды белсендіре алады, содан кейін – фибринолиз сыртқы қан ұю жолын ынталандыру арқылы [61]. Бактериялар шығаратын эндотоксиндер макрофагтарда ТФ өрнегін ынталандырады және тотығу процестері арқылы қанның ұюын белсендіреді [64].

Циррозы бар пациенттерде ТФ деңгейлері мен липидтердің асқын тотығуын белсендіру маркерлері, коагуляциялық әлеуеттің жоғарылауы және фибринолиз арасындағы өзара байланыс көрсетілді. Фибринолиздің гиперактивтілігі коагуляция факторын қабылдау және фибриннің полимерленуін тежеу арқылы коагуляция белсенділігін кешіктіреді, сонымен қатар тромбоциттердің адгезиясы мен агрегациясын төмендетеді [10]. Тромбоциттер қызметі азот оксидінің түзілуі арқылы эндотоксиндер мен эндотелинмен индукцияланатын простаглицлин деңгейінің жоғарылауына байланысты одан әрі нашарлайды [8].

Яғни бұл құбылыстар сепсиспен байланысты, қан кетуді тудырады, даулы болып қалуда және талап одан әрі зерттеу қажет етеді.

Коагуляция мен қабыну арасындағы байланыс әлі де жеткілікті зерттелген жоқ. Гемостаз процестерінің активтенуі фибрин синтезінен және тромбоциттер агрегациясынан басқа, қан тамырлары қабырғасының жасушаларының функционалдық жағдайының өзгеруіне әкеледі, бұл лейкоциттердің белсенділігін арттыруға ықпал етеді [19]. Екінші жағынан, сепсис пен септикалық шок сыртқы коагуляция жолының белсенділенуін тудыратыны белгілі, бұл ELISA [31] көмегімен сепсисі бар пациенттерде TF өлшеулерімен клиникалық түрде көрсетілді.

TF гиперэкспрессиясы әдетте TF жолының тежегішімен (TFPI) бұғатталады [21]. Алайда, tfr1 тепе-теңдік механизмі жеткіліксіз сепсисі бар пациенттер нашар болжамға ие, өйткені TF артық өнімдерін өтеу мүмкін емес [65].

Антитромбин және белсендірілген ақуызы сияқты басқа антикоагулянттардың қабынуға қарсы қасиеттері бар екендігі анықталды [44].

Сепсис пен коагуляция процестерінің өзара байланысын түсіндіретін маңызды жол-бұл перифериялық қан мен эндотелий жасушаларында F3 өрнегін ынталандыру, әдетте бұл механизм жоқ, липополисахаридтермен (LPS) және пептидогликандармен немесе TNF -  $\alpha$ , VEGF, IL- $\beta$ , IFN- $\gamma$  және басқа да көптеген қабыну медиаторларымен жанама түрде [65].

F3-бұл TF кодтайтын ген. TF-бұл үлкен жасушадан тыс домен (219 қалдық), кішкентай трансмембраналық домен және кішкентай цитоплазмалық компоненті бар ақуыз. Оның рөлі FvIIa және FX (FX белсендіру) бар тримолекулалық кешеннің қалыптасуында және осылайша коагуляцияның басталуында жатыр [51].

Әдетте F3 негізінен ми, өкпе, плацента және бүйректе, ал ынталандырудан кейін перифериялық қан мен эндотелий жасушаларында көрінеді. Оның іздері плазмада кездеседі [53].

Сондай-ақ, F3 1, 2, 3, 4 және 6 F3 экзондарын қамтитын басқа шашырату нұсқасымен көрінеді және баламалы түрде шашыратылған адам TF (AC-SHTF) өндірісіне әкеледі. Ash-SHTF-бұл ақуыз, онда трансмембраналық және цитоплазмалық TF компоненттері жоқ және 4/6 экзондардың бірігуіне байланысты ерекше тоқтату тізбегі бар. TF және as-SHTF екеуі де бірдей белсенді каталитикалық доменге және бірдей прокоагулянттық қасиеттерге ие, олар жаңадан синтезделген қан ұйығыштарының шекараларында коагуляция процесін насихаттаушы ретінде әрекет етеді. Тіндік фактор мембранамен байланысты, ал as-SHTF еркін айналады [67].

Холестазбен бірге жүретін жүйелік қабыну реакциясындағы TF рөлі бірнеше зерттеулерде зерттелді [7,45]. Бұл зерттеушілер механикалық сарғаюмен ауыратын науқастарда және сарғаюсыз бақылау тобында перифериялық қан моноциттерінің прокоагулянттық белсенділігін зерттеді. Бөлінгеннен кейін бірден тексерілген сарғаюы бар пациенттердің мононуклеарлы жасушалары прокоагулянттық белсенділіктің төмен деңгейін көрсетті, алайда олар бақылаудан алынған жасушаларға қарағанда едәуір жоғары болды ( $p < 0,01$ ). Сонымен қатар, эндотоксині бар және онсыз дақылдарда қысқа мерзімді

инкубациядан кейін бұл жасушалар бақылауға қарағанда прокоагулянттық белсенділікті көрсетті ( $p < 0,001$ ). Қатерлі ісіктері бар пациенттер арасында және оларсыз екі топта прокоагулянттық белсенділікте айтарлықтай айырмашылықтар табылған жоқ. Өт жолдарының тарылу дәрежесінің төмендеуі сарысудағы билирубин деңгейінің және моноциттердің прокоагулянттық белсенділігінің төмендеуіне әкеледі. Эндотоксиннен туындаған моноциттердің прокоагулянттық белсенділігі сарғаюы бар қайтыс болған пациенттерде тірі қалғандарға қарағанда шамамен үш есе жоғары болды ( $p < 0,001$ ).

Өт жолдарын байлау және бөлу жолымен сарғаю индукциясы бар қояндарда (15 күн) эндотоксинмен индукцияланған моноциттердің прокоагулянттық белсенділігі сарғаю индукциясы жоқ операция жасалған жануарлармен салыстырғанда едәуір артты ( $p < 0,005$ ). Барлық жағдайларда прокоагулянттық белсенділік TF белсенділігін талдау арқылы анықталды. Мононуклеарлы фагоциттердің TF өндірісінің ұлғаюы ауыр сарғаю кезінде гемостаз жүйесінің белсенділігін түсіндіруі мүмкін.

Жалпыланған сепсис емес жүйелік қабынудың клиникалық тәжірибеде коагуляциямен қалай байланысты екендігі туралы белгілі модель-бұл бауырдың созылмалы аурулары, холестаз синдромы, бастапқы билиарлы цирроз немесе бастапқы склерозды холангит. Бұл жағдайлар варикозды тамырлардан қан кетудің жақсы нәтижелерімен және бауыр трансплантациясында қан жоғалтудың аздығымен сипатталады, бұл гиперкоагуляцияның болуын көрсетеді. Олар болған кезде VIII және vW факторларының деңгейі артады, ал C, S, Z ақуыздары, антитромбин III, макроглобулин  $\alpha_2$  және гепарин II кофакторы төмендейді. Бұл теңгерімсіздік көптеген пациенттерде антифосфолипидті, антикардиолипидті және антинейтрофильді цитозолды аутоантиденелердің болуымен қатар гиперкоагуляцияға ықпал етеді [3,8].

Бастапқы билиарлық цирроз және бастапқы склероздаушы холангиті бар пациенттердегі гиперкоагуляция фибриноген құрамының жоғарылауымен және тромбоциттердің гиперактивтілігімен түсіндірілді, бұл холестазбен (созылмалы С гепатиті және алкогольді цирроз) бірге жүрмейтін бауыр ауруларында байқалмайды. Бұл өзгерістер айқын жүйелік қабыну белсенділігінің нәтижесі деп саналады. Бұл құбылыс тромбоциттерге тікелей немесе жанама түрде (TF өрнегі арқылы) қатысты ма, жоқ па, әлі анықталған жоқ [65].

#### **Механикалық сарғаюы бар пациенттерде гемостаздың бұзылуын емдеу.**

К витаминінің жетіспеушілігі холестатикалық жағдайы бар науқастарда болуы мүмкін. 3 күн ішінде 10 мг К витаминінің дозасы осы пациенттерде протромбин уақытының ұзаруын өтей алады. К витаминін көктамыр ішіне енгізу анафилаксияға әкелуі мүмкін. Тері астына енгізу тұрақты емес сіңу жылдамдығымен сипатталады, гематома қаупіне байланысты бұлшықет ішіне инъекциядан аулақ болу керек [50].

Егер тромбоциттер саны 1 мкл-де 50000-нан асса, тромбоцитопения қауіпті емес деп саналады. Егер қан

кету кезінде немесе хирургиялық процедуранан бұрын тромбоциттер саны осы шектен сәл асып кетсе, тромбоциттерді құю ұсынылады. Тромбоконцентраттың бір бірлігі айналымдағы тромбоциттер санын шамамен 10000 в 1 мкл-ге арттырады. Гиперспленизмі бар науқастарда тромбоциттер санының көбеюі шектеулі, өйткені трансфузияланған тромбоциттердің көп бөлігі үлкейген көкбауырда кешіктіріледі. Бауыр циррозы бар пациенттерде тромбоциттер санын түзету үшін рекомбинантты тромбозинді қолдану әдебиетте әртүрлі пікірлерге ие [33].

Негізінен тромбоциттер санының аздығымен байланысты қан кетудің ұзақ уақытын, әсіресе хирургиялық араласулар жүргізу қажет болған жағдайда, 0,3 мкг / кг 1-дезамин-8-D-аргинин вазопрессинін (DDVAP) енгізу арқылы өтеуге болады. DDVAP VIII және vWF факторының плазмалық деңгейлерін арттырса да, оның нақты әсер ету механизмі белгісіз болып қалады [62].

Ұю факторларының жетіспеушілігін жаңа мұздатылған плазмамен де түзетуге болады [66]. Соңғысын дене салмағының 10-20 мл / кг дозада енгізу протромбин уақытын 3 секундтан аз уақытқа қысқартуы мүмкін. Алайда, коагулопатияны түзету ұзақтығы 12-24 сағаттан аспайды (өйткені FVII жартылай шығарылу кезеңі 4-6 сағатты құрайды). Жаңа мұздатылған плазманы барабар құядан кейін түзетудің болмауы дисфибриногенемияның немесе FDP болуын көрсетеді. Сұйықтықтың шамадан тыс жүктелуі жаңа мұздатылған плазманы көп мөлшерде (1 - 1,5 л) енгізу кезінде жиі кездесетін асқыну болып табылады. Сонымен қатар, инфекция қаупін бағаламауға болмайды. Плазманы еріткіш-детергентпен өңдеу бұл мүмкіндікті төмендетеді, бірақ ол VIII фактордан, S және C ақуыздарынан және  $\alpha_2$ -антиплазминнен айырылады.

Жаңа мұздатылған плазма инфузиясының орнына көлемі шамадан тыс жүктелу қаупінсіз коагулопатияны емдеуге қатысты ұқсас нәтижелері бар плазмаферез пайдаланылды [28].

Балама шешім ретінде құрамында тек K витамині бар қанның ұюының тәуелді факторлары бар протромбин концентраттарының инфузиясы пайдаланылады, ол коагулопатияны ішінара өтей алады және тромбоэмболиялық асқынулардың және таратылған тамыршілік қан ұюының қаупіне алып келеді.

Криопреципитаттарда VIII және XIII факторлар, фибриноген, vWF және фибронектин бар. Криопреципитаттың бір бірлігі (20-30 мл) әрбір 10 кг дене салмағына жетеді. Cryoprecipitates-ке кіріспе плазмадағы фибриногеннің деңгейі 100 мг / дл-ден төмен болған кезде, таратылған тамыршілік қан ұюы немесе жаппай қан құю нәтижесінде көрсетіледі.

Жаңа тәсіл - рекомбинантты активтендірілген VII факторды (rFVIIa) енгізу. Алдын ала есептерде 80 мкг/кг доза циррозы бар пациенттерде 12 сағаттан астам уақыт бойы протромбин уақытын қалыпқа келтіреді. Алайда, rFVIIa туындатқан протромбин уақытының ұзаруы міндетті түрде гемостатикалық тиімділікті және

субклиникалық диссеминацияланған тамыршілік ұюы бар пациенттер қабылдауы қажет емді көрсетпейді [63].

Гиперфибринолиз және қатар қан кету жағдайында антифибринолитикалық агенттерге қажеттілікті бағалау керек, мысалы  $\epsilon$ -аминокапрон қышқылы, транексам қышқылы немесе аprotинин. Тағы да, тромбоэмболиялық оқиғалар үлкен қауіп төндіреді; осылайша, гемостазды сәтті басқарғаннан кейін осы агенттерді қолдануды тоқтату керек. Аprotининді қолданған кезде бұл асқынулардың салыстырмалы қауіпі төмен болуы мүмкін [49].

#### **Зерттеу нәтижелерін талқылау.**

Бастапқы билиарлық цирроз және бастапқы склероздаушы холангиті бар пациенттердегі Гиперкоагуляция фибриноген құрамының жоғарылауымен және тромбоциттердің гиперактивтілігімен түсіндірілді, бұл холестазбен (созылмалы C гепатиті және алкогольді цирроз) бірге жүрмейтін бауыр ауруларында байқалмайды. Бұл өзгерістер айқын жүйелік қабыну белсенділігінің нәтижесі деп саналады. Бұл құбылыс тромбоциттерге тікелей немесе жанама түрде (TF экспрессия арқылы) қатысты ма, жоқ па, әлі анықталған жоқ [65]. Тиісінше, бұл проблема оны одан әрі зерттеуді қажет етеді.

#### **Қорытынды.**

Механикалық сарғаюы бар науқаста гемостаздың бұзылуы көп факторлы және бағалау қиын. Жалпы ереже - науқасты зертханалық зерттеулердің нәтижелері емес, дәрігер емдеуі керек. Коагуляция тестілері арқылы алынған ақпарат клиникалық тәжірибеде мұқият зерттеліп, түсіндірілуі керек. Асқынбаған, бірақ ұзаққа созылатын жақсы холестаз геморрагиялық диатезге әкеледі. Мұндай жағдайларда K витаминін профилактикалық енгізу керек. Егер септикалық асқынулар және / немесе ұйқы безінің зақымдануы қолданылса, протромбоздық жағдай гемостазға таза әсер етуі мүмкін; осылайша, кейбір науқастарда төмен молекулалы гепарин пайдалы болуы мүмкін. Шешілмеген холестаз біртіндеп бауыр функциясының бұзылуына және цирроздың дамуына әкелуі мүмкін. Мұндай жағдайларда жалпыланған гемостатикалық бұзылулар байқалады, олар барлық дерлік жолдарға әсер етеді: тромбоцитопения, коагуляция факторлары мен ингибиторларының синтезі мен клиренсінің төмендеуі, дисфибриногенемия, гиперфибринолиз және шамадан тыс таратылған тамыршілік коагуляция, портальды Венаның стазасы мен тромбозбен бірге бір науқаста біріктірілуі мүмкін. Мұндай пациентті емдеу кезінде тромбоциттерді, жаңа мұздатылған плазманы, криопреципитаттарды, протромбин кешенінің преципитаттарын, VII рекомбинантты факторды, DDVAP немесе антифибринолитикалық препараттарды енгізуге қатысты гематологтың ұсынымдары өте маңызды. Қатерлі ісік құжатталған кезде жағдай күрделене түседі. Шырышты аденокарциномалар (мысалы, ұйқы безі немесе тоқ ішек) және гепатоцеллюлярлы карциномалар гемостаздың белсенуіне әкелуі мүмкін. Тромбоэмболиялық асқынулар, әсіресе бірінші жағдайда, жиі және ауыр асқынулар болып табылады, бұл нашар болжамға әкеледі. Бұл пациенттерде гепариннің төмен молекулалы фракцияларын қолдану

тромбоз мен эмболияның алдын алумен қатар, ТҒ арқылы ангиогенез механизмін тежеу арқылы ісіктің өсуіне қауіп төндіруі мүмкін. Холестазбен ауыратын науқастардағы гемостатикалық өзгерістердің патофизиологиясын түсіну және көбінесе бауыр ауруы дәл диагноз қою мен емдеудің кілті болып табылады. Жақсы білімді әр науқасты мұқият тексерумен үйлестіру ең перспективті нәтижеге әкелуі мүмкін.

**Авторлардың үлесі.** Авторлар осы мақаланы жазуға белсенді қатысты. Оразғалиева М.Т. - әдеби деректерді іздеу және оларды өңдеу. Аймағамбетов М., Омаров Н.Б., Акбаева М. - әдебиеттерді шолу жоспарын әзірлеу, мәтінді редакциялау және мақаланың соңғы нұсқасын бекіту.

**Мүдделер қақтығысы**-мәлімделмеген. Бұл әдебиетке шолу бұрын жарияланбаған, басқа басылымдарға қаралу үшін және ашық баспасөздерде жарияланбаған.

Сырттан ешқандай қаржылық көмек болған жоқ.

### Әдебиеттер:

- Adam E.H., Möhlmann M., Herrmann E., Schneider S., Zacharowski K., Zeuzem S., Weber C.F., Weiler N. Assessment of hemostatic profile in patients with mild to advanced liver cirrhosis // *World J Gastroenterol*. 2020 May 7;26(17):2097-2110. doi: 10.3748/wjg.v26.i17.2097.
- Agarwal B., Wright G., Gatt A., Riddell A., Vemala V., Mallett S., Chowdary P., Davenport A., Jalan R., Burroughs A. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure // *J Hepatol*. 2012 Oct;57(4):780-6. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.020.
- Arroyo V., Moreau R., Kamath P.S., Jalan R., Ginès P., Nevens F., Fernández J., To U., García-Tsao G., Schnabl B. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis // *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 9;2:16041. doi: 10.1038/nrdp.2016.41.
- Assis D.N. Chronic Complications of Cholestasis: Evaluation and Management // *Clin Liver Dis*. 2018 Aug;22(3):533-544.
- Barton C.A. Treatment of Coagulopathy Related to Hepatic Insufficiency // *Crit Care Med*. 2016 Oct;44(10):1927-33. doi: 10.1097/CCM.0000000000001998.
- Beckingham I.J., Ryder S.D. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Investigation of liver and biliary disease // *BMJ* 2011;322:33-36.
- Bitto N., Liguori E., La Mura V. Coagulation, Microenvironment and Liver Fibrosis // *Cells*. 2018 Jul 24;7(8):85. doi: 10.3390/cells7080085.
- Blasi A. Coagulopathy in liver disease: Lack of an assessment tool // *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 21;21(35):10062-71. doi: 10.3748/wjg.v21.i35.10062.
- Bosch J., Reverter J.C. The coagulopathy in cirrhosis: Myth or reality? // *Hepatology* 2005;41:434-435.
- Chapin J.C., Hajjar K.A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation // *Blood Rev*. 2015 Jan;29(1):17-24. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003.
- Chiang J.Y.L., Ferrell J.M. Bile Acid Metabolism in Liver Pathobiology // *Gene Expr*. 2018 May 18;18(2):71-87. doi: 10.3727/105221618X15156018385515.
- Cimmino G., Ciccarelli G., Golino P. Role of Tissue Factor in the Coagulation Network // *Semin Thromb Hemost*. 2015 Oct;41(7):708-17. doi: 10.1055/s-0035-1564045.
- Deutsch M., Koskinas J. Antiplatelets and Antithrombotics in Patients with Liver Insufficiency: From Pathophysiology to Clinical Practice // *Curr Pharm Des*. 2017. 23(9): 1346-1353. doi: 10.2174/1381612822666161205113629.
- Daly M.E. Transcription factor defects causing platelet disorders // *Blood Rev*. 2017 Jan;31(1):1-10.
- de Almeida J.P., Liberatti L.S., Barros F.E., Kallaur A.P., Lozovoy M.A., Scavuzzi B.M., Panis C., Reiche E.M., Dichi I., Simão A.N. Profile of oxidative stress markers is dependent on vitamin D levels in patients with chronic hepatitis C // *Nutrition*. 2016 Mar;32(3):362-7. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.016.
- Dillon A., Egan K., Kevane B., Galvin Z., Maguire P., Ni Áinle F., Stewart S. Liver stiffness and thrombin generation in compensated cirrhosis // *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Jan 28;3(2):291-297. doi: 10.1002/rth2.12173.
- Eden RE, Coviello JM. Vitamin K Deficiency. 2020 Nov 21. In: StatPearls [Internet] // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
- Federico A, Dallio M, Caprio GG, Ormando VM, Loguercio C. Gut microbiota and the liver // *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2017 Dec;63(4):385-398. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02375-3.
- Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation // *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 2;2:16037. doi: 10.1038/nrdp.2016.37.
- Giannini EG, Peck-Radosavljevic M. Platelet Dysfunction: Status of Thrombopoietin in Thrombocytopenia Associated with Chronic Liver Failure // *Semin Thromb Hemost*. 2015 Jul;41(5):455-61. doi: 10.1055/s-0035-1550432.
- González-Reimers E, Quintero-Platt G, Martín-González C, Pérez-Hernández O, Romero-Acevedo L, Santolaria-Fernández F. Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection // *World J Gastroenterol*. 2016 May 14;22(18):4427-37. doi: 10.3748/wjg.v22.i18.4427.
- Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist // *Blood*. 2017 May 11;129(19):2603-2611.
- Hartmann M, Szalai C, Saner FH. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment // *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 28;22(4):1541-50. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1541.
- Hajji SE, Balaphas A, Toso C, Gonelle-Gispert C, Bühler L, Meyer J. Preoperative platelet count does not predict the occurrence of post-hepatectomy liver failure after partial hepatectomy in a retrospective monocentric cohort study // *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24425. doi: 10.1097/MD.00000000000024425.
- Helmke S, Colmenero J, Everson GT. Noninvasive assessment of liver function // *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 May 31(3), 199-208. doi: 10.1097/MOG.0000000000000167.
- Huang RX, Wang BC, Fan JG. Research advances of relationship between non-alcoholic fatty liver disease and biliary tract diseases // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017 Aug 20;25(8):633-636.
- Iqbal U, Dennis BB, Li AA, Cholankeril G, Kim D, Khan MA, Ahmed A. Use of anti-platelet agents in the



- prevention of hepatic fibrosis in patients at risk for chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Hepatol Int.* 2019 Jan;13(1):84-90. doi: 10.1007/s12072-018-9918-2.
28. Koch A., Trautwein C., Tacke F. Acute liver failure. // *Gastroenterologie.* 2017. 12(6):507-517. doi: 10.1007/s11377-017-0214-9.
29. King R.J., Ajjan R.A. Vascular risk in obesity: Facts, misconceptions and the unknown // *Diab Vasc Dis Res.* 2017 Jan. 14(1):2-13. doi: 10.1177/1479164116675488.
30. Kurokawa T., Ohkohchi N. Platelets in liver disease, cancer and regeneration // *World J Gastroenterol.* 2017 May 14;23(18):3228-3239. doi: 10.3748/wjg.v23.i18.3228.
31. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis // *Thromb Res.* 2017 Jan;149:38-44. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
32. Leebeek F.W., Rijken D.C. The Fibrinolytic Status in Liver Diseases // *Semin Thromb Hemost.* 2015 Jul;41(5):474-80. doi: 10.1055/s-0035-1550437.
33. Liu P, Hum J, Jou J, Scanlan RM, Shatzel J. Transfusion strategies in patients with cirrhosis // *Eur J Haematol.* 2020 Jan;104(1):15-25. doi: 10.1111/ejh.13342.
34. Mackavey CL, Hanks R. Hemostasis, coagulation abnormalities, and liver disease // *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2013 Dec;25(4):435-46. doi: 10.1016/j.ccell.2013.09.001.
35. Margaritis P. Gene-based continuous expression of FVIIa for the treatment of hemophilia // *Front Biosci (Schol Ed).* 2012 Jan 1;4:287-99. doi: 10.2741/269.
36. Matsui T., Hori A., J Hamako, F Matsushita, Y Ozeki, Y Sakurai, M Hayakawa, M Matsumoto, Y Fujimura. Mutant botrocetin-2 inhibits von Willebrand factor-induced platelet agglutination // *J Thromb Haemost.* 2017 Mar;15(3):538-548.
37. McCarty OJ, Calaminus SD, Berndt MC, Machesky LM, Watson SP. von Willebrand factor mediates platelet spreading through glycoprotein Ib and alpha(Ib)beta3 in the presence of botrocetin and ristocetin, respectively // *J Thromb Haemost.* 2006 Jun;4(6):1367-78.
38. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, Gmizic I, Stevanovic O, Djordjevic V, Lekic N, Russo E, Amedei A. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature // *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 17;20(2):395. doi: 10.3390/ijms20020395.
39. Moole H., Bechtold M., Puli S.R. Efficacy of preoperative biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a meta-analysis and systematic review // *World J Surg Oncol.* 2016 Jul 11;14(1):182. doi: 10.1186/s12957-016-0933-2.
40. Morita N., Nakahara K., Morita R., Suetani K., Michikawa Y., Sato J., Tsuji K., Ikeda H., Matsunaga K., Watanabe T., Matsumoto N., Okuse C., Suzuki M., Itoh F. Efficacy of Combined Thrombomodulin and Antithrombin in Anticoagulant Therapy for Acute Cholangitis-induced Disseminated Intravascular Coagulation // *Intern Med.* 2019 Apr 1;58(7):907-914.
41. Navaneethan U., Jayanthi V., Mohan P. Pathogenesis of cholangitis in obstructive jaundice-revisited // *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2011 Mar;57(1):97-104.
42. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease // *Liver Int.* 2017 Jun;37(6):778-793. doi: 10.1111/liv.13317.
43. Pieri G., Theocharidou E., Burroughs A.K. Liver in haematological disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2013 Aug;27(4):513-30. doi: 10.1016/j.bpg.2013.06.012.
44. Ramadori P., Klag T., Malek N.P., Heikenwalder M. Platelets in chronic liver disease, from bench to bedside. *JHEP Rep.* 2019 Oct 25;1(6):448-459. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.10.001.
45. Rautou P.E., Vion A.C., Luyendyk J.P., Mackman N. Circulating microparticle tissue factor activity is increased in patients with cirrhosis // *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1793-5. doi: 10.1002/hep.27033.
46. Reasor D.A., Mehrabadi M., Ku D.N., Aidun C.K. Determination of critical parameters in platelet margination // *Ann Biomed Eng.* 2013 Feb;41(2):238-49.
47. Rosenqvist K., Eriksson L.G., Rorsman F., Sangfelt P., Nyman R. Endovascular treatment of acute and chronic portal vein thrombosis in patients with cirrhotic and non-cirrhotic liver // *Acta Radiol.* 2016 May;57(5):572-9.
48. Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benítez C. Current concepts in acute liver failure. *Ann Hepatol.* 2019 Jul-Aug;18(4):543-552. doi: 10.1016/j.aohep.2019.04.008.
49. Royston D. The current place of aprotinin in the management of bleeding // *Anaesthesia.* 2015 Jan;70 Suppl 1:46-9.
50. Saja MF, Abdo AA, Sanai FM, Shaikh SA, Gader AG. The coagulopathy of liver disease: does vitamin K help? // *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013 Jan;24(1):10-7. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835975ed.
51. Schulman S., El-Darzi E., Florida M.H., Friesen M., Merrill-Skoloff G., Brake M.A., Schuster C.R., Lin L., Westrick R.J., Cowan C.A., Flaumenhaft R. A coagulation defect arising from heterozygous premature termination of tissue factor // *J Clin Invest.* 2020 Oct 1;130(10):5302-5312. doi: 10.1172/JCI133780.
52. Semela D. Systemic disease associated with noncirrhotic portal hypertension // *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2015 Oct 28;6(4):103-106.
53. Smith N.L., Heit J.A., Tang W., Teichert M., Chasman D.I., Morange P.E. Venous Thrombosis Genetic Replication Consortium. Genetic variation in F3 (tissue factor) and the risk of incident venous thrombosis: meta-analysis of eight studies // *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):719-22. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04665.x.
54. Sookoian S., Pirola C.J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine // *World J Gastroenterol.* 2015 Jan 21;21(3):711-25. doi: 10.3748/wjg.v21.i3.711.
55. Smolenski A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets // *J Thromb Haemost.* 2012 Feb;10(2):167-76.
56. Stravitz R.T., Ellerbe C., Durkalski V., Schilsky M., Fontana R.J., Peterseim C., Lee W.M. Acute Liver Failure Study Group // Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology.* 2018 May;67(5):1931-1942. doi: 10.1002/hep.29694.

57. *Strople J., Lovell G., Heubi J.* Prevalence of subclinical vitamin K deficiency in cholestatic liver disease // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Jul;49(1):78-84.
58. *Shay R., Taber D., Pilch N., Meadows H., Tischer S., McGillicuddy J., Bratton C., Baliga P., Chavin K.* Early aspirin therapy may reduce hepatic artery thrombosis in liver transplantation // *Transplant Proc.* 2013 Jan-Feb;45(1):330-4. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.05.075.
59. *Uitte de Willige S., Malfliet J.J., Janssen H.L., Leebeek F.W., Rijken D.C.* Increased N-terminal cleavage of alpha-2-antiplasmin in patients with liver cirrhosis // *J Thromb Haemost.* 2013 Nov;11(11):2029-36.
60. *Valla D.C., Rautou P.E.* The coagulation system in patients with end-stage liver disease // *Liver Int.* 2015 Jan;35 Suppl 1:139-44. doi: 10.1111/liv.12723.
61. *van der Meer A.J., Scicluna B.P., Moerland P.D., Lin J., Jacobson E.W., Vlasuk G.P., van der Poll T.* The Selective Sirtuin 1 Activator SRT2104 Reduces Endotoxin-Induced Cytokine Release and Coagulation Activation in Humans // *Crit Care Med.* 2015 Jun;43(6):e199-202. doi: 10.1097/CCM.0000000000000949.
62. *Wagener G., Bakker J.* Vasopressin in cirrhosis and sepsis: physiology and clinical implications // *Minerva Anesthesiol.* 2015 Dec;81(12):1377-83.
63. *Wu R., Wang N., Comish P.B., Tang D., Kang R.* Inflammasome-Dependent Coagulation Activation in Sepsis // *Front Immunol.* 2021 Mar 16;12:641750. doi: 10.3389/fimmu.2021.641750.
64. *Yang X, Cheng X, Tang Y, Qiu X, Wang Y, Kang H, Wu J. et al.* Bacterial Endotoxin Activates the Coagulation Cascade through Gasdermin D-Dependent Phosphatidylserine Exposure // *Immunity.* 2019 Dec 17;51(6):983-996.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.11.005.
65. *Youngwon N., Kim J.E., Lim H.S., Han K.S. Kim H.K.* Coagulation proteins influencing global coagulation assays in cirrhosis: hypercoagulability in cirrhosis assessed by thrombomodulin-induced thrombin generation assay // *Biomed Res Int.* 2013;2013:856754. doi: 10.1155/2013/856754.
66. *Zhang Y.M., Yu W., Zhou N., Li J.Z., Xu L.C., Xie Z.Y., Lu Y.F., Li L.J.* High frequency of thrombocytopenia in patients with acute-on-chronic liver failure treated with linezolid. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2015 Jun;14(3):287-92. doi: 10.1016/s1499-3872(15)60379-4.
67. *Zermatten M.G., Fraga M., Calderara D.B., Aliotta A., Moradpour D., Alberio L.* Biomarkers of liver dysfunction correlate with a prothrombotic and not with a prohaemorrhagic profile in patients with cirrhosis // *JHEP Rep.* 2020 May 11;2(4):100120. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100120.

**Байланыс ақпараты:**

**Оразғалиева Меруерт Тасболатовна** – PhD докторант 2-го года обучения по специальности «Медицина», кафедра госпитальной хирургии НАО «Медицинский университет Семей». г. Семей, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Габбасова 94 квартира 2

**e-mail:** omt18@mail.ru

**Тел.:** +77015802516