ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТРАНСФУЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е. Ю. Лазарева^{1*}, А. В. Колосков²

¹ Санкт-Петербургское государственное учреждение здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С. П. Боткина», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 13.12.18 г.; принята к печати 26.12.18 г.

На сегодняшний день не существует четких показаний и обоснований к проведению трансфузионной терапии у больных циррозом печени. В статье рассмотрены основные патофизиологические изменения, происходящие в организме пациента в процессе формирования цирроза печени как исхода гепатитов различной этиологии. Особое внимание уделено компоненту донорской плазмы фибронектину, дефицит которого, в том числе, у больных циррозом печени, обуславливает прогрессирующую эндотоксемию.

Ключевые слова: цирроз печени, эндотоксин, эндотоксемия, клетки Купфера, фибронектин, анемия, коагулопатия, тромбоцитопения

Лазарева Е. Ю., Колосков А. В. Патофизиологические аспекты трансфузиологической помощи пациентам с циррозом печени. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2019;178(1):86–89. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-86-89.

* **Автор для связи:** Лазарева Елизавета Юрьевна, СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49. E-mail: Liza.lazareva.2017@list.ru.

Pathophysiological aspects of blood transfusion for patients with liver cirrhosis

Elizaveta Iu. Lazareva^{1*}, Andrei V. Koloskov²

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S. P. Botkin, Russia, St. Petersburg; ² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Russia, St. Petersburg

Received 13.12.18; accepted 26.12.18

To date, there are no clear indications and reasons for transfusion therapy in patients with cirrhosis. The article discusses the basic pathophysiological changes in the patient's body during the formation of the liver cirrhosis as the outcome of hepatitis of different etiology. Particular attention is given to a component of donor plasma fibronectin, the lack of which, including in patients with liver cirrhosis, causes progressing endotoxemia.

Keywords: liver cirrhosis, endotoxin, endotoxemia, Kupfer cells, fibronectin, anemia, coagulopathy, thrombocytopenia

Lazareva E. Iu., Koloskov A. V. Pathophysiological aspects of blood transfusions to help patients with cirrhosis of the liver. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekov*. 2019;178(1):86–89. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-1-86-89.

* **Corresponding author:** Elizaveta Iu. Lazareva, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S. P. Botkin, 49 Piskarevskii street, St. Petersburg, Russia. E-mail: Liza.lazareva.2017@list.ru.

Цирроз печени является исходом хронических гепатитов различной этиологии и занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваний органов пищеварения, является актуальной эпидемиологической, социальной и клинической проблемой здравоохранения. Одним из факторов, обуславливающих клиническую значимость хронических гепатитов и исхода в фиброз и цирроз печени, является развитие синдрома портальной гипертензии на фоне системной эндотоксемии. Среди осложнений портальной гипертензии самым частым и грозным является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, нередко приводящее к смерти пациента [1]. Этому осложнению могут предшествовать такие синдромы, как анемия, коагулопатия, тромбоцитопения. Коррекцией этих осложнений методом трансфузионной терапии может являться профилактика и остановка кровотечений. Значимость этих синдромов, в свою очередь, зависит от степени поражения ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) печени. Вышеописанные синдромы

обусловлены действием эндотоксинов на РЭС, непаринхематозные клетки печени (НПК), на гепатоциты. РЭС печени синтезирует основные метаболиты, напрямую или опосредованно обеспечивающие всю клиническую картину заболевания [2].

В настоящее время резидентные макрофаги рассматривают как структурно-функциональную основу РЭС организма. РЭС – это система клеточных элементов, выстилающих капилляры и обеспечивающих динамическое постоянство внутренней среды. Функции РЭС печени на 9/10 связаны с НПК печени, к которым относятся клетки Купфера (КК), эндотелий синусоидов, клетки Ито, Рит-клетки (выполняют функцию естественных киллеров) [3].

Источниками КК при их экстренной потребности организма служат ускоренная пролиферация КК *in situ* в печени; образование КК из моноцитов крови. В КК содержится фермент – эндогенная пероксидаза, которого нет в эндотелиоцитах синусоидов печени. Наличие данного фермента отличает КК, фиксированные в стенке синусоида и к току крови

(резидентные макрофаги), от макрофагов, воспалительной инфильтрации печени [3–5]. КК извлекают из крови, переваривают и поглощают различные вещества. Этому способствует стратегически выгодное положение «на перехвате» крови, поступающей от кишечника в печень, а также их высокая эндоцитозная активность. КК и эндотелий синусоидов печени поглощают иммунные комплексы, глико- и липопротеины, другие макромолекулы. Характерным для КК является то, что они содержат и выделяют много лизосомальных ферментов, расщепляющих любые субстраты [3, 6]. КК фагоцитируют продукты распада собственных клеток, таких как эритроциты, тромбоциты, поврежденные лейкоциты, опухолевые клетки, бактерии. Вскоре после захвата частиц в КК резко усиливаются окислительные процессы, вследствие чего, появляется супероксид кислорода. Он относится к реактивным метаболитам кислорода (РМК), разрушающим мембраны бактерий. Стимулированные различными агентами КК являются основными продуцентами эйкозаноидов в печени. Продуцируемые КК эйкозаноиды – основной субстрат их лизосомальных ферментов. КК активно продуцируют простагоиды и лейкотриены. Гепатоциты, напротив, мало синтезируют, но активно разрушают эйкозаноиды [6–8]. Функции и эффекты макрофагов печени, как резидентных, так и находящихся *in situ*, зависят от механизмов и видов их активации (классической, альтернативной, активации типа II). КК выделяют такие важнейшие цитокины, как интерлейкины IL-1 β , TNF- α IL-18, IL-12, IL-23, фактор некроза опухоли (ФНО) и хемокины. Процесс уничтожения патогенов сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода КК и индукцией гена NO-синтазы (iNOS) для последующего синтеза NO. Важным механизмом борьбы с патогенными микроорганизмами является также ограничение макрофагами поступления некоторых веществ, необходимых для их роста и развития, например, железа и триптофана. Одним из важнейших медиаторов, который начинает выделяться из КК и других макрофагов под действием липополисахаридов (ЛПС) бактерий, является ФНО (TNF) [9, 10].

От КК зависят резистентность печени к повреждению и ее базальная устойчивость к инфекционному агенту [4, 10]. Главным активирующим фактором для КК являются эндотоксины, которые в норме постоянно проходят через стенку толстой кишки в кровь воротной вены, после чего захватываются КК. Контакт при этом между КК и эндотоксином происходит за счет опсонина крови – фибронектина (ФН) [11–13]. Под действием опсонинных инертных частиц сразу же при контакте с кровью подвергаются агрегации и обволакиваются фибриноподобным материалом, удерживающим их в своем матриксе. Опсонины облегчают дифференцировку при распознавании КК «своего от чужого» [14, 15]. При нарушении захвата КК эндотоксин может проникать в системную циркуляцию и вызывать полиорганные расстройства, наиболее ярко выраженные при эндотоксиновом шоке [4]. КК первыми вступают в контакт с эндотоксином, попадающим из кишечника в воротную вену [3, 16]. Эндотоксин-стимулированные КК вызывают вторичные изменения эндотелия, гепатоцитов, системы иммунитета и гемопоза. РМК и другие тромбогенные факторы, выделяющиеся из КК под действием ЛПС, инициируют перекисное окисление липидов в мембранах эндотелиоцитов и могут вызывать их повреждение. Этот процесс особенно усиливается, если ЛПС действует не на нормальные, а на фагоцитирующие КК. После стимуляции КК выделяют много тромбосана A₂, в связи с чем при эндотоксемии может возникнуть спазм микрососудов, их тромбоз и последующая ишемия в этой зоне. К тому же под действием ЛПС в КК более чем в 30 раз возрастает прокоагулянтная активность крови. Таким образом, при эндотоксемии на фоне цирроза печени фагоцитарная

активность РЭС печени уменьшается из-за снижения уровня опсонина крови, в частности, плазменного фибронектина, который активно используется при фагоцитозе КК [2, 4, 17].

КК чаще всего гиперплазируются и гипертрофируются при некротических процессах в печени, холестазах, разных вариантах гепатитов. Активированные КК более интенсивно фагоцитируют эритроциты, тромбоциты, обломки аутологичных клеток [18–21]. С развитием цирроза печени общее число активных КК снижается. При недостаточности поглотительной функции КК, в том числе при дефиците опсонина крови, важнейшим из которых является плазменный фибронектин, эндотоксины начинают попадать в общую циркуляцию через печеночный барьер и вызывать распространенное внутрисосудистое свертывание крови по типу генерализованного феномена Шварцмана [3]. При циррозе печени усиливается внутрисосудистое свертывание крови даже в отсутствие портальной гипертензии. Помимо системных расстройств, при задержке в крови эндотоксина вторично усугубляется повреждение печени. Поэтому эндотоксемию относят к числу прогностически неблагоприятных симптомов при болезнях печени [2, 22]. Эндотоксины обладают очень высокой биологической активностью и вызывают активацию свертывания крови и внутрисосудистое тромбообразование, нарушение гемодинамики, усиление гуморального иммунного ответа, активацию системы комплемента, гемолиз, расстройства функций почек и т. д. Вероятность этих осложнений возникает при недостаточности клиринговой функции КК [3, 4]. Эндотоксемия чаще всего осложняется коагулопатией, в том числе из-за повышенного потребления факторов свертывания, которая проявляется тромбогеморрагиями [18]. Кроме того, при эндотоксемии страдает фильтрационная функция почек. Метаболическая активность КК при циррозах может угнетаться, при этом возможен вариант, когда поглощение эндотоксинов осуществляется нормально, но нарушены процессы их обезвреживания в лизосомах КК.

Таким образом, с одной стороны, системная эндотоксемия может являться осложнением возникшего заболевания печени, а с другой стороны, поражение печени может нарастать вследствие эндотоксемии. При циррозах печени эндотоксемия, развивающаяся при функциональной недостаточности КК, потенцирует повреждение гепатоцитов и снижает резистентность организма к другим стрессорным факторам [10, 22].

Эндотелий печени, относящийся к ее РЭС, находясь на границе между кровью и гепатоцитами, выделяет факторы, влияющие на кровоток и свертывание крови. К этим факторам относят простагоиды, особенно простаглицлин, тормозящий активацию и агрегацию тромбоцитов и способствующий вазодилатации [3, 7]. При повреждении эндотелиоцитов (ЭЦ) теряют способность вырабатывать простагоиды, что приводит к отложению фибрина в пространстве Диссе, гипоксии и некрозу гепатоцитов. Наряду с простагоидами, ЭЦ вырабатывают сосудодилататорные вещества типа эндотелина – одного из самых мощных вазоконстрикторов, известных в настоящее время, который вырабатывается под действием продуктов, активированных КК. Эндотелий печени синтезирует прокоагулянты и антикоагулянты, включаясь в регуляцию свертывания крови. Характерным белковым фактором ЭЦ печени является фактор Виллебранда, экспрессия которого усиливается под действием эндотоксина и продуктов, активированных КК. Уровень фактора Виллебранда значительно возрастает в крови при активных формах гепатитов. Этот фактор потенцирует агрегацию тромбоцитов и их адгезию к субэндотелиальному матриксу [4, 23, 24].

В нейрогуморальной регуляции РЭС и НПК принимают участие не только их собственные продукты и метаболиты других клеток из их микроокружения, но и факторы крови.

Действие оказывают, прямо или опосредованно, следующие компоненты плазмы: фибронектин, тафтин, растворимые иммунные комплексы, С3а, С5а, фактор Хагемана, кинины, биогенные амины [4, 25, 26]. Следует отметить, что при циррозах печени и эндотоксемии все моноциты, в том числе и эндотелий капилляров, являются источником активаторов пламиногена, синтезирующихся в большом количестве и запускающих систему «плазмин/пламиноген» и фибринолиз [3, 27, 28].

Таким образом, возникающие при циррозе печени осложнения, такие как коагулопатия, анемия, тромбоцитопения, дефицит фибронектина, напрямую связаны с активацией РЭС печени на фоне общей эндотоксемии [18, 19, 28–31].

В отношении цирроза печени как исхода ее фиброза, на основании этих фундаментальных исследований, можно сделать следующие выводы: фиброз печени возможно затормозить препаратами, защищающими клетки печени от повреждения, тормозящими синтез и отложение на эндотелии компонентов внутриклеточного матрикса, а также препаратами, расщепляющими преформированный внутриклеточный матрикс. Развитие фиброзной ткани можно уменьшить использованием препаратов, активирующих коллагеназу макрофагов и фибробластов в зоне фиброза. Однако в настоящее время не существует идеальных препаратов для лечения данной категории пациентов, так как практически все они либо высокотоксичны для печени, либо создают угрозу вторичного разрастания соединительной ткани с еще большими потерями для клеток печени. Следует учитывать, что особенности фиброгенеза печени с исходом в цирроз связаны не только с внутри-, но и с внепеченочными механизмами. Так, доказано, что прогрессирующий цирроз печени сопровождается ареактивностью костного мозга: в нем образуется меньшее количество моноцитов и они функционально ослаблены. В частности, это проявляется в том, что КК мало синтезируют коллагеназы, являющейся основным фактором сдерживания фиброза. Исходя из этого, с целью профилактики и остановки кровотечений из варикозных вен пищевода в комплексном лечении цирроза печени необходимо: 1) растормозить гемопоэз; 2) стимулировать антифиброзные функции макрофагов (КК) и фибробластов [2–4].

Следующим патофизиологическим подходом в комплексном лечении цирроза печени является применение препаратов, стимулирующих РЭС печени, которая при данной патологии пропускает эндотоксин в системную циркуляцию крови [32]. Нарастающая системная эндотоксемия резко ухудшает состояние пациента, вызывая коагулопатию, тромбоцитопению и другие синдромы. Для стимуляции РЭС печени могут использоваться компоненты донорской крови: свежезамороженная плазма (СЗП) и криопреципитат, содержащие плазменный фибронектин. Также, помимо стимуляции РЭС печени, для предупреждения эндотоксемии необходимо подавить микрофлору и уменьшить адсорбцию эндотоксина из толстой кишки, обезвредить эндотоксин, попавший в системную циркуляцию крови, последнее можно достигнуть также с использованием плазменного фибронектина из СЗП и криопреципитату донора [2–4, 33]. Поэтому компоненты донорской крови (СЗП и криопреципитат) в качестве источника плазменного фибронектина целесообразно включать в комплексную терапию цирроза печени.

Таким образом, ведущая роль в развитии цирроза принадлежит клеткам РЭС печени, функции которой, в основном, связаны с НПК печени. Все клинические симптомы эндогенной эндотоксемии у пациентов с циррозом печени (анемия, тромбоцитопения, тромбоцитопения, коагулопатия) зависят от клеток Купфера. Они синтезируют основные метаболиты, напрямую или опосредованно определяющие всю клиническую картину заболевания. Поэтому в основе патогенетической терапии, в

том числе и трансфузионной, точкой приложения являются именно эти клетки. На основании патофизиологических механизмов синдрома эндотоксемии при циррозе печени можно сделать вывод, что все больные с циррозом печени нуждаются в трансфузионной терапии, в том числе и для профилактики кровотечений из ВРВ пищевода. Трансфузия СЗП донора и криопреципитата у таких пациентов показана и с целью количественного увеличения плазменного фибронектина как основного опсонина крови.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов. / The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Бибаяев М. Х., Дадыкин С. С., Щербук А. Н. Хирургическое лечение при осложнениях портальной гипертензии с помощью спленоренального анастомоза // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. 2018. Т. 177, № 1. С. 100–103. [Bibaev M. H., Dadykin S. S., Shcherbyuk A. N. Khirurgicheskoe lechenie pri oslozhneniyah portal'noj gipertenzii s pomoshch'yu splenorenalnogo anastomoz. *Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova*. 2018. Vol. 177, № 1, pp. 100–103. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/0042-4625-2018-177-1-100-103.
2. Маянский Д. Н. Лекции по клинической патологии : рук-во для врачей. М. : Гэотар Медиа, 2008. 463 с. [Mayanski D. N. Lekcii po klinicheskoy patologii: rukovodstvo dlya vrachei. Moscow: Geotar Media, 2008. 463 p. (In Russ.)].
3. Маянский Д. Н., Виссе Э., Декер К. Новые рубежи гепатологии. Новосибирск : Наука, 1992. 264 с. [Maianskii D. N., Visse E., Deker K. Novye rubezhi gepatologii. Novosibirsk: Nauka, 1992. 264 p. (In Russ.)].
4. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление. М. : Медицина, 1991. 272 с. [Maianskii D. N. Khronicheskoe vospalenie. Moscow: Meditsina, 1991. 272 p. (In Russ.)].
5. Шевалдин А. Г. Резидентные макрофаги печени и абсолютное число циркулирующих моноцитов при хроническом вирусном гепатите С // Вич-инфекция и иммуносупрессии. 2014. Т. 6, № 3. С. 24–31. [Shevaldin A. G. Rezidentnye makrofagi pecheni i absolutnoe chislo tsirkuliruiushchikh monotsitov pri khronicheskom virusnom gepatite S. *Vich-infektsiia i immunosupressii*. 2014. Vol. 6, № 3. P. 24–31. (In Russ.)]. Doi: 10.22328/2077-9828-2014-6-3-24-31.
6. Маянский Д. С., Правоторов Г. В., Щербаков В. И. Клетки Купфера : ультраструктура и функции лизосом // Ультраструктурная патология печени : сб. тр. / под ред. В. К. Залцмане. Рига, 1984. С. 154. [Maianskii D. S., Pravotorov G. V., Shcherbakov V. I. Kletki Kupfera: ul'trastrukturna i funktsii lizosom. *Ul'trastrukturnaia patologija pecheni: sbornik trudov / pod redaktsiei V. K. Zaltsmane*. Riga, 1984. 154 p. (In Russ.)].
7. Маянский Д. Н. Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. Новосибирск : Наука, 1981. 172 с. [Maianskii D. N. Kletka Kupfera i sistema mononuklearnkh fagotsitov. Novosibirsk: Nauka, 1981. 172 p. (In Russ.)].
8. Маянский Д. Н., Щербаков В. И. Растормаживание пролиферации гепатоцитов при изменении функционального состояния ретикулоэндотелиальной системы // Бюлл. эксперимент. биол. мед. 1983. Т. 96, № 9. С. 106–108. [Maianskii D. N., Shcherbakov V. I. Rastormazhivanie proliferatsii gepatotsitov pri izmenenii funktsional'nogo sostoiianiia retikuloendotelial'noi sistemy. *Biulleten' eksperimental'noi biologicheskoi meditsiny*. 1983. Vol. 96, № 9, pp. 106–108. (In Russ.)].

9. Оноприенко Л. В. Молекулярные механизмы регуляции активности макрофагов // Биоорган. химия. 2011. Т. 37, № 4. С. 437–451. [Onoprienko L. V. Molekuliarnye mekhanizmy regulatsii aktivnosti makrofagov. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2011. Vol. 37, № 4, pp. 437–451. (In Russ.).]
10. Сарабаева Н. Н., Пономарева Ю. В., Милякова М. Н. Макрофаги : разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // Гены и клетки. 2016. Т. 11, № 1. С. 9–17. [Sarabaeva N. N., Ponomareva Yu. V., Miliakova M. N. Makrofagi: raznoobrazie fenotipov i funktsii, vzaimodeistvie s chuzherodnymi materialami. *Geny i kletki*. 2016. Vol. 11, № 4, pp. 9–17. (In Russ.).]
11. Pankov R., Yamada K. M. Fibronectin at a glance // *Journal of cell science*. 2002. № 15. P. 3861–3863. Doi: doi.org/10.1242/jcs.00059.
12. Moretti F. A., Chauhan A. K., Iaconig A. et al A major fraction of fibronectin present in the extracellular matrix of tissues is plasma-derived // *J. Biol. Chem*. 2007. Vol. 282, № 38. P. 28057–28062. Doi: 10.1074/jbc.M611315200.
13. Proctor R. A. Fibronectin : a brief overview of its structure, function and physiology // *Rev. Infect. Dis*. 1987. № 9. P. 317–321. Doi: doi.org/10.1093/clinids/9.supplement_4.s317.
14. Mosher D. F. Fibronectin and liver disease // *Hepatology*. 1986. Vol. 6, № 6. P. 1419–1421. Doi: doi.org/10.1002/hep.1840060634.
15. Richards P. S., Saba T. M. Effect of endotoxin on fibronectin and kupffer cell activity // *Hepatology*. 1985. Vol. 5, № 1. P. 32–37. Doi: doi.org/10.1002/hep.1840050108.
16. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу // Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. М. : Гэстар-Медиа, 2014. 592 с. [Schiff E. R., Sorrell M. F., Maddrey W. C. Schiff's diseases of the liver. Moscow, 2014. 592 p. (In Russ.).]
17. Васильева Е. В., Мазнева Л. Т., Голованова О. Е. и др. Фибронектин в норме и при патологии // *Терапевт. арх.* 1991. Т. 63, № 12. С. 130–134. [Vasil'eva E. V., Mazneva L. T., Golovanova O. E. i dr. Fibronektin v norme i pri patologii. *Terapevticheskii arkhiv*. 1991. Vol. 63, № 12, pp. 130–134. (In Russ.).]
18. Таганович А. Д., Олецкий Э. И., Котович И. Л. Патологическая биохимия / под общ. ред. А. Д. Тагановича. М. : Бином, 2016. 448 с. [Taganovich A. D., Oletskii E. I., Kotovich I. L. Patologicheskaya biokhimiya / pod obshchei redaktsiei A. D. Taganovicha. Moscow: Binom, 2016. 448 p. (In Russ.).]
19. Смирнов О. А. Железо-регуляторный гормон печени гепсидин и его место в системе врожденного иммунитета // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2010. № 5. С. 10–15. [Smirnov O. A. Zhelezo-reguliruyemyi gormon pecheni geptsidin i ego mesto v sisteme vrozhdennogo immuniteta. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2010. № 5, pp. 10–15. (In Russ.).]
20. Новик А. А., Богданов А. Н. Анемии (от А до Я) : рук-во для врачей / под ред. Ю. Л. Шевченко. СПб., 2004. 318 с. [Novik A. A., Bogdanov A. N., Anemii (ot A do Ya): rukovodstvo dlia vrachei / pod red. Yu. L. Shevchenko. SPb., 2004. 318 p. (In Russ.).]
21. Domenico I., McVey Ward D., Kaplan J. Regulation of iron acquisition and storage : consequences for iron-linked disorders // *Nat. Rev. Molec. Cell Biol*. 2008. № 9. P. 72–81. Doi: doi.org/10.1038/nrm2295.
22. Бурганова Г. Р., Деев Р. В., Киясов А. П. Роль макрофагов в патоморфозе алкогольной болезни печени // *Гены & Клетки*. 2017. Т. 12, № 1. С. 38–40. [Burganova G. R., Deev R. V., Kiasov A. P. Rol' makrofagov v patomorfoze alkogol'noi bolezni pecheni. *Geny & Kletki*. 2017. Vol. 12, № 1, pp. 38–40. Doi: 10/23868/201703005.
23. Корой П. В. Роль тромбоцитов в реализации геморрагического синдрома при хронической патологии печени // *Кубан. науч. мед. вестн.* 2009. Т. 110, № 5. С. 40–43. [Koroi P. V. Rol' trombotsitov v realizatsii gemorragicheskogo sindroma pri khronicheskoi patologii pecheni. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2009. Vol. 110, № 5, pp. 40–43. (In Russ.).]
24. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. М. : Литтерра, 2011. 480 с. [Mazurov A. V. Fiziologiya i patologiya trombotsitov. Moscow: Litterra, 2011. 480 p. (In Russ.).]
25. Hou-Yu Chiang, Korshunov V. A., Serow A. et al. Fibronectin is an Important Regulator of Flow-Induced Vascular Remodeling // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2009. № 29. P. 1074–1079. Doi: 10.1161/ATVBAHA.108.181081.
26. Литвинов Р. И. Участие фибронектина в молекулярных и клеточных взаимодействиях // *Казан. мед. журн.* 1984. № 3. С. 203–213. [Litvinov R. I. Uchastie fibronektina v molekuliarnykh i kletochnykh vzaimodeistviakh. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 1984. № 3, pp. 203–213. (In Russ.).]
27. Айсина Р. Б., Мухаметова Л. И. Структура и функции системы плазминоген/плазмин // *Биоорган. химия*. 2014. Т. 40, № 6. С. 590–605. [Aisina R. B., Mukhametova L. I. Struktura i funktsii sistemy plazminogen/plasmin. *Bioorganicheskaya khimiya*. 2014. Vol. 40, № 6, pp. 590–605. (In Russ.). Doi: 10.7868/s0132342314060025.
28. Waisman D. M. Plasminogen : Structure, Activation and Regulation. Springer. Boston : Springer, 2003. 318 p.
29. Грицюк А. И., Амосова Е. Н., Грицюк И. А. Практическая гемостазология. Киев : Здоровье, 1994. 256 с. [Gritsiuk A. I., Amosova E. N., Gritsiuk I. A. Prakticheskaya gemostaziologiya. Kiev: Zdorov'e, 1994. 256 p.].
30. Шиффман Д. Ф. Патифизиология крови. М. : Бином, 2017. 448 с. [Shiffman D. F. Patofiziologiya krovi. Moscow: Binom, 2017. 448 p. (In Russ.).]
31. Kawasaki T. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis // *Am. Journ. of Gastroenterology*. 1999. № 94 (7), pp. 1918–1922. Doi: doi.org/10.1016/s0002-9270(99)00287-7.
32. Маянский Д. Н., Щербakov В. И., Правоторов Г. В. Растормаживание системы мононуклеарных фагоцитов микробными стимуляторами // *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 1985. № 4. С. 52–55. [Maianskii D. N., Shcherbakov V. I., Pravotorov G. V. Rastormazhivanie sistemy mononuklearnnykh fagotsitov mikrobnymi stimulyatorami. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1985. № 4, pp. 52–55. (In Russ.).]
33. Grieco A., Matera A., Rocco P. Di et al. Plasma levels of fibronectin in patients with chronic viral and alcoholic liver disease // *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45, № 23, pp. 1731–1736.

Сведения об авторах:

Лазарева Елизавета Юрьевна* (e-mail: Liza.lazareva.2017@list.ru), канд. мед. наук, зав. кабинетом трансфузионной терапии; Колосков Андрей Викторович** (e-mail: avkoloskov@inbox.ru), д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой трансфузиологии; *Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 49; **Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.