

© CC © Коллектив авторов, 2019
 УДК 616.36-004-089-08:615.38.019.941
 DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-4-76-80

ВОЗМОЖНОСТИ ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

Е. Ю. Лазарева^{1*}, А. В. Колосков²

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное 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 08.04.19 г.; принята к печати 26.06.19 г.

На сегодняшний день не существует четких показаний к проведению трансфузионной терапии у больных циррозом печени. Подробно рассмотрены основные клинические синдромы и патофизиологические механизмы развития хронических гепатитов, в том числе с исходом в цирроз печени на фоне эндотоксемии. Авторы обращают внимание на обоснование возможностей трансфузионной терапии у данной категории пациентов.

Ключевые слова: цирроз печени, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, компоненты донорской крови, коагулопатия, фибронектин, анемия, тромбоцитопения, эндотоксемия

Для цитирования: Лазарева Е. Ю., Колосков А. В. Возможности трансфузионной терапии в хирургической практике у больных с циррозом печени (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2019;178(4):76–80. DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-4-76-80.

* **Автор для связи:** Елизавета Юрьевна Лазарева, СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина», 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49. E-mail: Liza.lazareva.2017@list.ru.

Potential of transfusion therapy in surgical practice in patients with liver cirrhosis (review of the literature)

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 08.04.19; accepted 26.06.19

Currently, there are no clear indications for transfusion therapy in patients with liver cirrhosis. The article describes in detail the main clinical syndromes and pathophysiological mechanisms of chronic hepatitis, including the outcome of cirrhosis of the liver against the background of endotoxemia. The authors paid attention to the justification of the potential of transfusion therapy in this category of patients.

Keywords: liver cirrhosis, bleeding from esophageal varicose veins, components of donor blood, coagulopathy, fibronectin, anemia, thrombocytopenia, endotoxemia

For citation: Lazareva E. Iu., Koloskov A. V. Potential of transfusion therapy in surgical practice in patients with liver cirrhosis (review of the literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(4):76–80. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2019-178-4-76-80.

* **Corresponding author:** Elizaveta Iu. Lazareva, Clinical infectious diseases hospital named after S. P. Botkin, 49 Piskarevskii street, St. Petersburg, Russia, 195067. E-mail: Liza.lazareva.2017@list.ru.

В настоящее время наблюдается тенденция к значительному росту заболеваемости хроническими гепатитами (ХГ), исходом которых является цирроз печени (ЦП). ЦП – одна из наиболее частых причин развития портальной гипертензии, протекающей на фоне системной эндотоксемии, грозным осложнением которой является кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП). Так, доказано, что имеется прямая корреляционная зависимость уровня эндотоксемии с риском развития кровотечений из ВРВП у больных ЦП [1, 2]. Своевременно предпринятым оперативным лечением можно облегчить состояние пациента, стабилизировав, в определенной мере, патологический процесс [3]. Особенностью ХГ с исходом в ЦП является формирование клинических синдромов, усугубляющих состояние пациента, обусловленных

системной эндотоксемией [4, 5]. Скорректировать эти клинические синдромы можно с использованием трансфузионной терапии, которая широко применяется в хирургической практике, так как обладает уникальными лечебными возможностями [6]. К этим синдромам относят коагулопатию и дефицит фибронектина, анемию, тромбоцитопению/тромбоцитопатию.

Синдром коагулопатии. Коагулопатии у пациентов с хроническими гепатитами, в том числе осложненными ЦП, связаны с синтезируемым в большом количестве всеми моноцитами организма, в том числе и клетками ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) печени, активатора плазминогена, запускающего систему фибринолиза посредством системы «плазмин/плазминоген» [4, 5, 7, 8]. Кроме того, при ХГ и циррозе печени происходит активация калликреин-кини-

новой системы с увеличением концентраций прекалликреина и калликреина в плазме. В результате, помимо активации фактора XII свертывания крови, калликреин также активирует проферменты пламиногена и его активаторы [9, 10]. Активаторы пламиногена усиливают фибринолиз и вызывают геморрагические осложнения, поддерживающие воспаление. Образование высоких концентраций пламина в кровотоке при дефиците ингибиторов фибринолиза может привести к разрушению фибриногена, факторов V, VIII и X, вызывая серьезный дефект коагуляции и препятствуя остановке кровотечения. Кроме того, пламиноген может вызывать деградацию фактора IX и фактора Виллебранда [11, 12]. Плазмин также активирует и высвобождает сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и фактор роста фибробластов (FGF), стимулируя, тем самым, неоангиогенез. Система «пламиноген/плазмин» участвует не только в нормальном (физиологическом), но и в патологическом ангиогенезе. В отличие от нормальной сосудистой сети, при патологическом ангиогенезе вновь образованные сосуды являются неоднородными, нерегулярно разветвленными, имеют множество отверстий и гиперпроницаемы для плазменных белков. Развитие широкой сети коллатеральных сосудов при ЦП обусловлено, в том числе, и активацией системы «плазмин/пламиноген». Система «плазмин/пламиноген» участвует во всех фазах процесса заживления раны, при этом происходят разрушение фибрина, миграция ороговевших клеток и клеток воспалительного инфильтрата, регуляция высвобождения и/или активация факторов роста и ремоделирование коллагена [13, 14].

Таким образом, у больных ХГ с исходом в ЦП в результате образования большого количества активатора пламиногена активируется система фибринолиза, результатом чего являются изменения показателей коагулограммы. Исходя из этого, трансфузия свежезамороженной плазмы (СЗП) с целью увеличения факторов свертывания крови при коагулопатии на фоне ЦП и эндотоксемии является патофизиологически необоснованной без использования ингибиторов фибринолиза. Введение ингибиторов системы фибринолиза на фоне механической остановки кровотечения является основной точкой приложения у больных ЦП с желудочно-кишечными кровотечениями.

Синдром анемии. Синдром анемии при хронических заболеваниях печени, включая ХВГ, имеет различные патогенетические варианты течения и включает в себя анемию хронического воспаления, постгеморрагическую, гемолитическую, В12-дефицитную и фолиеводефицитную анемию. Чаще всего у пациентов с ХВГ и ЦП имеет место анемия хронических заболеваний, в механизме формирования которой и ее последствиях имеют большое значение макрофаги, в том числе и купферовских клеток (КК) [4, 15–17].

Одна из функций КК – эритрофагоцитоз, в ходе которого они «нагружаются» геминными группировками и связанными с ними атомами железа. В присутствии хелатирующего железа усиливаются образование реактивных метаболитов кислорода и аутодеструкция клеток. Клетка предохраняет себя от избытка железа, освобождаясь от него в виде ферритина и трансферрина. Кроме того, у активированных КК экспрессия мембранных маркеров к трансферрину резко падает по сравнению с неактивированными КК. Обмен железа нерасторжимо связан с транспортными белками: трансферрином (на мембранах КК и ретикулоэндотелиальных клеток печени) и ферритином (ретикулоэндотелиальные клетки печени). Следует отметить, что экспрессия рецепторов к транспортирующим железо белкам снижается при активации КК на фоне эндотоксемии [4].

Эритрофагоцитоз постоянно протекает в норме, но может усиливаться при накоплении в крови патологических форм эритроцитов. Гемоглобин, освобожденный из разрушаемых

эритроцитов в КК, макрофагах легких, селезенки и костного мозга, может снова попадать в кровь и усиливать явления гемолиза, либо захватываться гепатоцитами через рецепторы к гемоглобин-гаптоглобиновым комплексам. В то же время в КК белковая часть гемоглобина и матрикс эритроцитов расщепляются гидролазами лизосом, при этом из одного поглощенного эритроцита освобождается 10^9 атомов железа. В течение 24 ч около половины этого железа, связанного с ферритином или трансферрином, выводится из макрофагов. Макрофаги человека разрушают, приблизительно, $2 \cdot 10^{11}$ эритроцитов в день, что приводит к возможности повторного использования почти 3 кг железа в год [4, 17]. При накоплении железа в макрофагах органов, депонирующего железо, развивается гемосидероз. При инфекциях процессинг эритроцитов в КК может затормаживаться, снижая уровень железа в крови и создавая неблагоприятные условия для размножения железозависимых микробов в очаге воспаления. Регуляция содержания железа в организме происходит путем обеспечения баланса между его всасыванием и выведением. Данную функцию обеспечивает гепцидин, влияющий на энтеральную абсорбцию железа, который является антимикробным пептидом, белком острой фазы 2-го типа. Его молекулярная мишень – ферропортин, трансмембранный белок, имеющийся во всех органах, осуществляющих депонирование железа. При достаточных запасах железа в организме гепцидин ингибирует всасывание железа в кишечнике и способствует его задержке в макрофагальной системе. В условиях инфекционного процесса увеличение гепцидина в крови и, как следствие, развитие железодефицитной анемии снижают доступность железа, необходимого для жизнедеятельности микроорганизмов и реализации ими своих патогенных свойств [18–23]. Высокая частота (95 %) лабораторных признаков перегрузки железом установлена, в частности, у больных хроническим гепатитом С, осложненным анемией. Установлено, что почти с такой же частотой в этой группе пациентов (96 %) выявлен и морфологический маркер перегрузки печени железом – гемосидероз печени. У больных хроническими гепатитами В и С без лабораторных признаков анемии частота гемосидероза печени была ниже (58 %). Кроме этого, прослеживалась отчетливая связь гемосидероза печени с более высокой активностью воспалительных изменений и степенью фиброзирование печени (стадий хронизации с исходом в ЦП) [24]. Из всего этого следует, что есть все основания рассматривать гемосидероз печени при ХГ не только как проявление анемии воспаления, но и в качестве неблагоприятного фона течения болезни. Следует также отметить, что повышенный уровень железа, возникающий как первично, так и вторично, является фактором риска прогрессирования фиброза с исходом в цирроз печени. Таким образом, имеющаяся железодефицитная анемия у больных гепатитами различной этиологии, в том числе с исходом в ЦП, вполне патогенетически обоснована и является неотъемлемой частью общего иммунного и воспалительного ответа организма на патогенный фактор. В то же время попытки компенсировать анемию у пациентов данной группы препаратами железа, а также трансфузиями эритроцитосодержащих препаратов крови, могут легко привести к гемосидерозу печени с «перегрузкой» КК.

Дефицит плазменного фибронектина. У больных циррозом печени на фоне ХВГ отмечается существенное снижение уровня плазменного фибронектина. Фибронектин (ФН) является одним из опсонов крови. Под влиянием опсонов инертные частицы сразу же при контакте с кровью подвергаются агрегации и обволакиваются фибриноподобным материалом, удерживающим их в своем матриксе. Опсоны облегчают дифференцировку макрофагами «своего от чужого» [4, 5, 25]. ФН – высокомолекулярный

гликопротеид с молекулярной массой около 440 кДа, концентрация его в плазме здоровых людей должна составлять не менее 300 мкг/мл. Основным местом синтеза плазменной фракции ФН является печень, и лишь небольшая часть вырабатывается фибробластами, эндотелием сосудов и макрофагами. ФН принимает участие в опсонизации агрегатов тромбоцитов, эритроцитов, фибрина, денатурированного белка, бактерий, микробных липополисахаридов (ЛПС), иммунных комплексов, опухолевых клеток, вирусов перед тем, как они фагоцитируются клетками РЭС печени. Без ФН данная система не может нормально функционировать, так как он поддерживает оптимальный фагоцитарный статус макрофагов и нейтрофилов, ускоряя поступление информации эффекторным клеткам о чужеродном веществе. При снижении плазменного фибронектина наступает частичная блокада РЭС печени, что приводит к снижению резистентности организма, развитию септицемии, прогрессированию синдрома эндотоксемии. Установлено существование прямой корреляции между фазовыми изменениями функционального состояния клеток КК, поглотительной способностью РЭС печени и уровнем ФН в крови [4, 25–30]. На сегодняшний день имеется немного сведений в литературе о состоянии ФН у больных ХГ и ЦП в зависимости от выраженности синдрома эндогенной интоксикации, хотя логично ожидать появления нарушений как его концентрации, так и функционального состояния при данном синдроме, учитывая ведущую опсоническую функцию гликопротеида. По данным ряда работ [25, 31], выявлена положительная связь между введением свежзамороженной плазмы (СЗП) с целью увеличения уровня плазменного фибронектина и клиническим течением ХВГ с синдромом эндотоксемии. Исходя из этого, можно сделать вывод, что плазменный ФН является одним из самых необходимых компонентов донорской плазмы в лечении больных ХВГ с ЦП.

Тромбоцитопения и тромбоцитопатия.

Снижение уровня тромбоцитов в периферической крови и нарушение их адгезивно-агрегационной функции, нарастающие пропорционально тяжести патологического процесса, ассоциированы с хроническими заболеваниями печени с исходом в ЦП, в том числе вирусными [32–35]. Нарушения адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов проявляются в виде геморрагического синдрома. Возможными причинами нарушенной функциональной активности тромбоцитов при хронических заболеваниях печени могут быть потребление наиболее активных клеток в результате внутрисосудистого свертывания, а также прямое вирусное воздействие на тромбоциты. Кроме того, в патогенезе кровоточивости при патологии печени установлены роль дефицита тромбоцитарного фактора-3, проагреганта и инициатора процессов свертывания крови, а также снижения уровня гликопротеиновых рецепторов на мембранах клеток, в частности, гликопротеина Ib, что сопровождается угнетением агрегации тромбоцитов. Нарушение адгезии и последующей агрегации, обусловленное дефектами связывания фактора Виллебранда с поверхностью тромбоцита, может привести к уменьшению взаимодействия тромбоцитов с субэндотелием сосудистой стенки. Одним из важных опсонингов крови, обеспечивающих адгезию тромбоцитов к поврежденному эндотелию сосудов, является ФН. На поверхности одного тромбоцита присутствуют интегрин ГП IIb–IIIa и $\alpha 5\beta 1$, являющиеся рецепторами к ФН. На поверхности активированных тромбоцитов основным рецептором к ФН является интегрин ГП IIb–IIIa, количество которого существенно превышает количество $\alpha 5\beta 1$ -интегрин. Взаимодействие рецепторов тромбоцитов к ФН с поврежденным эндотелием сосуда является одним из механизмов формирования тромба [32–37]. Доказано, что удаление из крови донора фибронектина приво-

дит к значительному снижению функциональной активности тромбоцитов [38]. Исходя из этого, трансфузию концентрата донорских тромбоцитов большим циррозом печени при геморрагических осложнениях целесообразно проводить вместе с донорской СЗП как источником плазменного ФН, дефицит которого имеется у данной категории больных.

Таким образом, на сегодняшний день возможности трансфузионной терапии для больных хроническими гепатитами, в том числе с исходом в ЦП, протекающими на фоне эндотоксемии, позволяют коррегировать основные клинические синдромы данного заболевания и являются неотъемлемой частью лечения и профилактики кровотечений из желудочно-кишечного тракта и, в частности, ВРВП. Так, трансфузия донорских СЗП и криопреципитата на фоне коагулопатии у данной категории больных показана с целью количественного увеличения плазменного ФН, а введение одновременно с тромбоконцентратом при синдроме тромбоцитопении/тромбоцитопатии способствует тромбообразованию на стенке поврежденного эндотелия сосуда. Синдром коагулопатии следует коррегировать введением донорской СЗП вместе с ингибиторами фибринолиза. Уровень гемоглобина у данной категории больных должен быть достаточным для обеспечения жизненно важных функций. Препараты железа с целью коррекции железодефицитной анемии больным с циррозом печени следует назначать с большой осторожностью.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

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.

Compliance with ethical principles

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

1. Кузнецов П. Л., Борзунов В. М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 44–50.
2. Микуров А. А., Гарбузенко Д. В. Сравнительный анализ уровня эндотоксемии у больных циррозом печени с портальной гипертензией // Фундам. исслед. 2011. № 6. С. 126–128.
3. Котив Б. Н., Дзидзава И. И., Кашкин Д. П. и др. Лечение и профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии // Современ. технологии в медицине. 2010. № 1–2. С. 35–36.
4. Маянский Д. Н., Виссе Э., Декер К. Новые рубежи гепатологии. Новосибирск: Наука, 1992. 264 с.
5. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
6. Дуткевич И. Г., Колосков А. В. Возможности трансфузионной терапии в хирургической практике // Вестн. хир. им. И. И. Грекова. 2014. Т. 173, № 2. С. 92–99.
7. Шифф Ю. Р., Соррел М. Ф., Мэддрей У. С. Болезни печени по Шиффу. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 592 с.
8. Айсина Р. Б., Мухаметова Л. И. Структура и функции системы плазминоген/плазмин // Биоорган. химия. 2014. Т. 40, № 6. С. 590–605.

9. Гришина Е. И. Эйкозаноиды и калликреин-кининовая система при хронических гепатитах и циррозах печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1991. 28 с.
10. Яровая Г. А., Нешкова А. Е. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее (к 90-летию открытия системы) // Биоорган. химия. 2015. Т. 41, № 3. С. 275–291.
11. Дмитриев В. В. Практические вопросы клинической коагулологии. Минск : Беларуская навука, 2017. 278 с.
12. Шиффман Д. Ф. Патфизиология крови. М : Бином, 2017. 448 с.
13. Waisman D. M. Plasminogen: Structure, Activation and Regulation. Boston : Springer, 2003. 318 p.
14. Бышевский А. Ш., Карпова И. А., Полякова В. А. Внутрисосудистое свертывание крови, коагулоактивность тромбоцитов и толерантность к тромбину. М. : Инфра-М, 2017. 68 с.
15. Сафонова М. В., Козлова И. В., Новосельцев А. Г. Анемия при хронических диффузных заболеваниях печени // Казан. мед. журн. 2011. Т. 92, № 6. С. 883–887.
16. Богданов А. Н., Мазуров В. И. Железодефицитные анемии в клинической практике // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. 2009. Т. 1, № 3. С. 71–75.
17. Оноприенко Л. В. Молекулярные механизмы регуляции активности макрофагов // Биоорган. химия. 2011. Т. 37, № 4. С. 437–451.
18. Таганович А. Д., Олецкий Э. И., Котович И. Л. Патологическая биохимия. М. : Бином, 2016. 448 с.
19. Лукина Е. А., Деженкова А. В. Метаболизм железа в норме и при патологии // Клинич. онкогематология. 2015. Т. 8, № 4. С. 355–361.
20. Смирнов О. А. Железо-регуляторный гормон печени гепцидин и его место в системе врожденного иммунитета // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010. № 5. С. 10–15.
21. Ganz T. Is Tfr2 the iron sensor? // Blood. 2004. Vol. 104, № 13. P. 3839–3840.
22. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation // Blood. 2003. Vol. 102, № 3. P. 783–788.
23. Rivera S., Ganz T. Hcpidin is the principle mediator of anemia of inflammation // Chest. 2005. Vol. 128, № 4. P. 149–150.
24. Смирнов О. А., Аничков Н. М., Радченко В. Г. Гемосидероз печени при хроническом гепатите // Арх. патологии. 2003. Т. 65, № 1. С. 39–42.
25. Умерова А. Р. Синдром эндогенной интоксикации при хронических гепатитах и циррозах печени. Патогенез, диагностика, лечение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Астрахань, 2010. 36 с.
26. Pankov R., Yamada K. M. Fibronectin at a glance // Journal of cell science. 2002. Vol. 115. P. 3861–3863.
27. Moretti F. A., Chauhan A. K., Iaconic 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.
28. Chiang H. Y., Korshunov V. A., Serour A. et al. Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2009. Vol. 29. P. 1074–1079.
29. Mosher D. F. Fibronectin and liver disease // Hepatology. 1986. Vol. 6, № 6. P. 1419–1421.
30. Richards P. S., Saba T. M. Effect of endotoxin on fibronectin and kupffer cell activity // Hepatology. 1985. Vol. 5, № 1. P. 32–37.
31. 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. P. 1731–1736.
32. Ягода А. В., Корой П. В. Тромбоцитарные дисфункции и возможности их дифференцированной коррекции при хроническом вирусном гепатите // Клинич. медицина. 2004. № 10. С. 41–45.
33. Homoncik M., Ferlitsch A., Ferenci P. et al. Short- and longterm effects of therapy with interferon-alpha and pegylated interferon-alpha/ribavirin on platelet plug formation and von Willebrand factor release in patients with chronic hepatitis C // AP&T. 2005. Vol. 21, № 1. P. 49–55.
34. Kawasaki T. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94, № 7. P. 1918–1922.
35. Корой П. В. Роль тромбоцитов в реализации геморрагического синдрома при хронической патологии печени // Кубан. науч. мед. вестн. 2009. Т. 110, № 5. С. 40–43.
36. Щербак С. Г., Камилова Т. А., Лисовец Д. Г. и др. Генетический полиморфизм системы гемостаза // Вестн. Северо-Запад. гос. мед. ун-та им. И. И. Мечникова. 2015. Т. 7, № 4. С. 66–75.
37. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. М. : Литтерра, 2011. 480 с.
38. Мамцева Г. И. Функциональная активность тромбоцитов и гранулоцитов донорской крови в условиях избирательного удаления из нее фибронектина : автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1990. 25 с.

REFERENCES

1. Kuznetsov P. L., Borzunov V. M. Sindrom endogennoy intoksikatsii v patogeneze virusnogo gepatita. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2013;(4):44–50. (In Russ.).
2. Mikurov A. A., Garbuzenko D. V. Sravnitel'nyy analiz urovnya endotoksemii u bol'nykh tsirrozom pecheni s portal'noy gipertenziyey. Fundamental'nyye issledovaniya. 2011;(6):126–128. (In Russ.).
3. Kotiv B. N., Dzidzava I. I., Kashkin D. P. et al. Lecheniye i profilaktika krovotacheniy iz varikozno rasshirenykh ven u bol'nykh tsirrozom pecheni s sindromom portal'noy gipertenzii. Sovremennyye tekhnologii v meditsine. 2010;(1–2):35–36. (In Russ.).
4. Maianskii D. N., Visse E., Deker K. Novyye rubezhi gepatologii. Novosibirsk, Nauka. 1992:264. (In Russ.).
5. Maianskii D. N. Khronicheskoe vospalenie. Moscow, Meditsina. 1991: 272. (In Russ.).
6. Dutkevich I. G., Koloskov A. V. Vozmozhnosti transfuzionnoy terapii v khirurgicheskoy praktike. Vestnik khirurgii imeni I. I. Grekova. 2014; 173(2):92–99. (In Russ.).
7. Schiff E. R., Sorrell M. F., Maddrey W. C. Bolezni pecheni po Shiffu. Tsirroz pecheni i ego oslozhneniya. Transplantatsiya pecheni. Moscow, GEOTAR-Media. 2014:592. (In Russ.).
8. Aisina R. B., Mukhametova L. I. Struktura i funktsii sistemy plazminogen/plasmin. Bioorganicheskaya khimiya. 2014;40(6):590–605. (In Russ.).
9. Grishina E. I. Eykazanoidy i kallikrein-kininovaya sistema pri khronicheskikh gepatitakh i tsirrozach pecheni. Avtoreferat dissertatsii ... kandidata meditsinskikh nauk. Khar'kov. 1991:28. (In Russ.).
10. Yarovaya G. A., Neshkova A. E. Kallikrein-kininovaya sistema. Proshloye i nastoyashcheye. (K 90-letiyu otkrytiya sistemy). Bioorganicheskaya khimiya. 2015;41(3):275–291. (In Russ.).
11. Dmitriev V. V. Prakticheskie voprosy klinicheskoy koaguologii. Minsk, Belaruskaya navuka. 2017:278. (In Russ.).
12. Shiffman D. F. Patofiziologiya krovi. Moscow, Binom. 2017:448. (In Russ.).
13. Waisman D. M. Plasminogen: Structure, Activation and Regulation. Boston, Springer. 2003:318.
14. Byshevskii A. Sh., Karpova I. A., Poliakova V. A. Vnutrisosudistoye svertyvaniye krovi, koaguloaktivnost' trombotsitov i tolerantnost' k trombinu. Moscow, Infra-M. 2017:68. (In Russ.).
15. Safonova M. V., Kozlova I. V., Novosel'tsev A. G. Anemiya pri khronicheskikh diffuznykh zabolevaniyakh pecheni. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2011;92(6):883–887. (In Russ.).
16. Bogdanov A. N., Mazurov V. I. Zhelezodefitsitnyye anemii v klinicheskoy praktike. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova. 2009;1(3):71–75. (In Russ.).
17. Onoprienko L. V. Molekuliarnyye mekhanizmy reguliatsii aktivnosti makrofagov. Bioorganicheskaya khimiya. 2011;37(4):437–451. (In Russ.).
18. Taganovich A. D., Oletskii E. I., Kotovich I. L. Patologicheskaya biokhimiya. Moscow, Binom. 2016:448. (In Russ.).
19. Lukina E. A., Dezhenkova A. V. Metabolizm zheleza v norme i pri patologii. Klinicheskaya onkogematologiya. 2015;8(4):355–361. (In Russ.).
20. Smirnov O. A. Zhelezo-regulyatornyy gormon pecheni geptsidin i ego mesto v sisteme vrozhdennogo immuniteta. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2010;(5):10–15. (In Russ.).
21. Ganz T. Is Tfr2 the iron sensor? Blood. 2004;104(13):3839–3840.
22. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2003;102(3):783–788.
23. Rivera S., Ganz T. Hcpidin is the principle mediator of anemia of inflammation. Chest. 2005;128(4):149–150.
24. Smirnov O. A., Anichkov N. M., Radchenko V. G. Gemosideroz pecheni pri khronicheskom gepatite. Arkhivy patologii. 2003;65(1):39–42. (In Russ.).

25. Umerova A. R. Sindrom endogennoy intoksikatsii pri khronicheskikh gepatitakh i tsirrozach pecheni. Patogenez, diagnostika, lecheniye. Avtoreferat dissertatsii ... doktora meditsinskikh nauk. Astrakhan'. 2010:36. (In Russ.).
26. Pankov R., Yamada K. M. Fibronectin at a glance. Journal of cell science. 2002;115:3861–3863.
27. Moretti F. A., Chauhan A. K., Iaconcig A. et al. A major fraction of fibronectin present in the extracellular matrix of tissues is plasma-derived. J Biol Chem. 2007;282(38):28057–28062.
28. Chiang H. Y., Korshunov V. A., Serour A. et al. Fibronectin is an important regulator of flow-induced vascular remodeling. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009;29:1074–1079.
29. Mosher D. F. Fibronectin and liver disease. Hepatology. 1986;6(6):1419–1421.
30. Richards P. S., Saba T. M. Effect of endotoxin on fibronectin and kupffer cell activity. Hepatology. 1985;5(1):32–37.
31. Grieco A., Matera A., Rocco P. Di et al. Plasma levels of fibronectin in patients with chronic viral and alcoholic liver disease. Hepatogastroenterology. 1998;45(23):1731–1736.
32. Iagoda A. V., Koroj P. V. Trombotsitarnye disfunktsii i vozmozhnosti ikh differentsirovannoi korrektsii pri khronicheskom virusnom gepatite. Klinicheskaja meditsina. 2004;(10):41–45. (In Russ.).
33. Homoncik M., Ferlitsch A., Ferenci P. et al. Short- and longterm effects of therapy with interferon-alpha and pegylated interferon-alpha/ribavirin on platelet plug formation and von Willebrand factor release in patients with chronic hepatitis C. AP&T. 2005; 21(1):49–55.
34. Kawasaki T. Serum thrombopoietin levels in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. Am J Gastroenterol. 1999;94(7):1918–1922.
35. Koroj P. V. Rol' trombotsitov v realizatsii gemorragicheskogo sindroma pri khronicheskoi patologii pecheni. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. 2009;110(5):40–43. (In Russ.).
36. Shcherbak S. G., Kamilova T. A., Lisovets D. G. et al. Geneticheskii polimorfizm sistemy gemostaza. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova. 2015;7(4):66–75. (In Russ.).
37. Mazurov A. V. Fiziologiya i patologiya trombotsitov. Moscow, Litterra. 2011:480. (In Russ.).
38. Mamtseva G. I. Funktsional'naya aktivnost' trombotsitov i granulotsitov donorskoy krovi v usloviyakh izbiratel'nogo udaleniya iz neye fibronektina. Moscow. 1990:25. (In Russ.).

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 гематологии и трансфузиологии; * Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина, 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49; ** Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41.