

Антитромбин III в профилактике тромботических осложнений у пациентов высокого риска при трансплантации печени

Н.К. Кузнецова*¹, Е.В. Клычникова¹, С.В. Журавель¹, О.Д. Олисов¹,
И.И. Уткина¹, М.С. Новрузбеков¹, В.И. Решетняк²

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

*Контактная информация: Наталия Константиновна Кузнецова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации для трансплантации органов НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: KuznecovaNK@sklif.mos.ru

Введение. Исследования последних лет указывают на рост частоты тромботических сосудистых осложнений после трансплантации печени. Причины могут быть связаны с хирургической техникой и «разбалансированным» гемостазом у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Дисбаланс определяется дефицитом физиологических прокоагулянтов и антикоагулянтов в крови за счет снижения белковосинтезирующей функции печени при хроническом повреждении гепатоцитов. При этом 90% всей спонтанной антитромбиновой активности связывают с антитромбином III.

Цель исследования состояла в оценке эффективности использования концентрата антитромбина III у пациентов, подвергшихся трансплантации печени.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включены 46 пациентов с неокклюзионным тромбозом в системе воротной вены до операции и послеоперационными венозными или артериальными тромбозами, которым была выполнена трансплантация печени.

Результаты. Сравнили результаты лечения в группе больных, получавших концентрат антитромбина III, и в группе сравнения, где антитромбин III не использовался, у пациентов с тромбозом воротной вены до операции и послеоперационными венозными или артериальными тромбозами, оценили динамику активности антитромбина III в раннем послеоперационном периоде, частоту инфекционных, сосудистых осложнений и летальности.

Заключение. Назначение концентрата антитромбина III во время трансплантации печени и в раннем послеоперационном периоде приводит к быстрой нормализации активности антитромбина III в крови, снижению летальности и частоты инфекционных и тромботических осложнений.

Ключевые слова: трансплантация печени, тромбоз воротной вены, тромбоз печеночной артерии, антитромбин III, антикоагулянтная терапия

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Кузнецова Н.К., Клычникова Е.В., Журавель С.В., Олисов О.Д., Уткина И.И., Новрузбеков М.С. и др. Антитромбин III в профилактике тромботических осложнений у пациентов высокого риска при трансплантации печени. Трансплантология. 2019;11(3):209–217. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-209-217>

Antithrombin III in the prevention of thrombotic complications in high risk patients undergoing liver transplantation

N.K. Kuznetsova^{*1}, E.V. Klychnikova¹, S.V. Zhuravel¹, O.D. Olisov¹,
I.I. Utkina¹, M.S. Novruzbeikov¹, V.I. Reshetnyak²

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² Department for Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
1 Bldg. 20 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia

*Correspondence to: Nataliya K. Kuznetsova, Cand. Med. Sci, Senior Researcher of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care for Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
e-mail: KuznecovaNK@sklif.mos.ru

Introduction. Recent studies have indicated an increased incidence of thrombotic vascular complications after liver transplantation. The reasons may be associated with surgical technique and “unbalanced” hemostasis in patients with diffuse liver diseases. The imbalance is determined by the deficiency of physiological procoagulants and anticoagulants due to a reduced protein-synthesis function of the liver in chronic hepatocyte injury. At the same time, 90% of all spontaneous antithrombin activity is associated with antithrombin III.

Aim. The aim of the study was to evaluate the efficacy of using antithrombin III concentrate in liver transplant patients.

Material and methods. A retrospective study included 46 patients undergoing liver transplantation who had non-occlusive thrombosis in the portal vein system prior to surgery and postoperative venous or arterial thrombosis.

Results. The treatment results were compared between the group with antithrombin III concentrate and the control group in patients with portal vein thrombosis before surgery and postoperative venous or arterial thrombosis; the antithrombin III activity dynamics in the early postoperative period was assessed; the incidence of infectious, and vascular complications and the mortality rates were analyzed.

Conclusion. The antithrombin III concentrate administration during liver transplantation and in the postoperative period contributes to a rapid normalization of antithrombin III activity in blood, the decrease in mortality and in the incidence of infectious and thrombotic complication rates.

Keywords: liver transplantation, portal vein thrombosis, hepatic arterial thrombosis, antithrombin III, anticoagulation therapy

CONFLICT OF INTERESTS

Authors declare no conflict of interest

FINANCING

The study was performed without external funding

Kuznetsova NK, Klychnikova EV, Zhuravel SV, Olisov OD, Utkina II, Novruzbeikov MS, et al. Antithrombin III in the prevention of thrombotic complications in high risk patients undergoing liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(3):209–217. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-209-217>

АТ – антиромбин
НМГ – низкомолекулярный гепарин

СЗП – свежемороженая плазма
ТП – трансплантация печени

Введение

Традиционными проблемами после трансплантации печени (ТП) являются геморрагические осложнения в раннем послеоперационном периоде. Исследования последних лет указывают на рост частоты послеоперационных тромботических осложнений, как в системе воротной вены, так и вен нижних конечностей и легочной артерии [1–3], ранее встречавшихся в редких случаях [4].

Наиболее серьезным послеоперационным тромботическим осложнением ТП с общей частотой от 2 до 9% [5] остается тромбоз печеночной артерии [6], который приводит к печеночной недостаточности, потере трансплантата и, следовательно, к необходимости экстренной ретрансплантации. Механизм развития тромботических осложнений после ТП – многофакторный и включает в себя, с одной стороны, факторы, связанные с хирургической техникой [7, 8], с другой – не связанные с ними [9, 10]. К последним факторам

относится неустойчивый, «разбалансированный» гемостаз у пациентов с диффузными заболеваниями печени. Причиной дисбаланса является низкая активность не только прокоагулянтов, но и физиологических антикоагулянтов за счет дефицита синтеза этих белков при хроническом поражении печени.

Поддержание крови в жидком состоянии и предотвращение тромбообразования – основная роль противосвертывающей системы, которая представлена в организме физиологическими антикоагулянтами. Процесс гемокоагуляции находится под строгим контролем белков (ингибиторов), находящихся в плазме крови. Антитромбин III (АТ III, он же – гепариновый кофактор I) представляет собой один из основных ингибиторов коагуляционных факторов. Схема антитромбиновой активности крови в настоящее время рассматривается в виде «плавающих ловушек», которые ориентированы на захват тромбина. При этом АТ III постоянно циркулирует в кровотоке, и его главной функцией является селективное связывание тромбина (рис. 1).

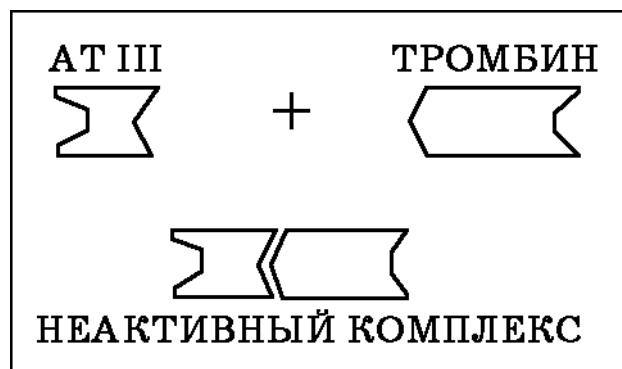


Рис. 1. Схема селективного связывания тромбина
Fig. 1. The scheme of thrombin selective binding

Антикоагулянтная система в организме представлена двумя группами компонентов: одни синтезируются в организме как генетически детерминированные (первичные антикоагулянты), другие – образуются только в процессе гемокоагуляции и фибринолиза (вторичные антикоагулянты). Первые постоянно циркулируют в кровотоке, и их синтез не зависит от активации свертывающей системы на текущий момент. Они взаимодействуют с активными формами факторов свертывания и нейтрализуют их.

АТ III является первичным физиологическим антикоагулянтом и представляет собой α_2 -глобу-

лин, относящийся к серпинам (“SERine Protease Inhibitor” – ингибитор сериновой протеазы) [11].

Основным местом синтеза АТ III являются паренхиматозные клетки печени, в то же время незначительное его количество синтезируется эндотелием кровеносных сосудов. Значительная часть АТ III депонируется в тканях. Имеется предположение, что депонированный АТ III играет роль буфера, который поддерживает его стабильный уровень в плазме. Кроме того, АТ III выполняет роль основного плазменного кофактора гепарина, под влиянием которого он трансформируется из прогрессивного антикоагулянта в ингибитор немедленного действия – антитромбин II. АТ III является основным ингибитором тромбина и активных форм многих других плазменных факторов (Ха, IXa, XIa, XIIa), кроме фактора VII (рис. 2).

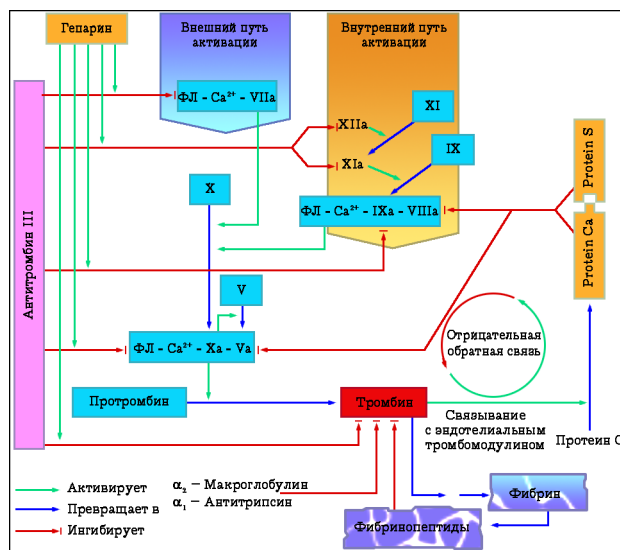


Рис. 2. Ингибирующее действие антитромбина III
Fig. 2. The inhibitory effect of antithrombin III

Помимо тромбина АТ III нейтрализует и другие сериновые протеазы. При этом в отсутствие гепарина скорость нейтрализации незначительна, в то же время образование комплекса антитромбин-гепарин существенно (в 1000–100 000 раз) увеличивает антикоагулянтное действие АТ III.

Содержание АТ III в крови здоровых людей находится в пределах от 80 до 140%. В количественном отображении в плазме здорового человека выявляют около 750 мг АТ III. При этом почти 90% всей спонтанной антитромбиновой активности крови связывают с АТ III. Период полураспада АТ III составляет 3 суток. Значение

АТ III как основного модулятора гемостаза подтверждается наличием тенденции к тромбообразованию у лиц с врожденным или приобретенным дефицитом АТ III. Дефицит АТ III – серьезный фактор риска развития венозных и артериальных тромбозов. Замедление свертывания и инактивация тромбина и других факторов свертывания гепарином напрямую зависят от уровня в крови АТ III: чем меньше содержание АТ III в плазме, тем ниже эффективность гепарина. Для обеспечения полной эффективности гепарина уровень АТ III в крови не должен быть ниже 60%. Ряд авторов считают недостаточную активность данного физиологического антикоагулянта ведущей причиной гепаринорезистентности [12].

В то же время следует отметить, что анти-свертывающая система истощается быстро, значительно быстрее, чем свертывающая, темпы выработки физиологических антикоагулянтов в условиях патологии значительно отстают от темпов их потребления, что диктует необходимость восполнения их дефицита в подобных условиях. Следует подчеркнуть, что физиологическая роль противосвертывающей системы заключается в поддержании крови в жидком состоянии и ограничении процесса тромбообразования. Запуск противосвертывающей системы происходит параллельно активизации системы свертывания, т.е. практически с момента появления первых порций активного фактора Хагемана (XIIa). Антикоагулянты блокируют лишь активные формы плазменных коагуляционных факторов крови. Самоторможение системы гемостаза наблюдается на всех этапах свертывания. АТ III, являясь кофактором гепарина, обеспечивает антикоагулянтную активность последнего.

Еще на этапе становления ТП в ряде исследований [13, 14] низкий уровень АТ III рассматривался как фактор риска тромботических осложнений после ТП. Hashikura et al. выступали за включение АТ III в протокол антикоагуляционной терапии после ТП у детей [14].

Kauffmann et al. сообщили в своем исследовании о пороговом уровне АТ III, определяющем развитие тромбоза: у 8 пациентов из 11 с уровнем АТ III ниже 70% развился тромбоз, тогда как при уровне АТ III более 70% тромбоз возник только у одного пациента из 37 [15].

Francis et al. также утверждают, что для проявления адекватного антикоагулянтного эффекта гепарина требуется уровень АТ III не ниже 60% [16].

Известно, что уровень АТ III после ТП падает и остается низким в течение 14 суток [17]. Восполнение путем переливания концентрата АТ III позволяет получить адекватный антикоагуляционный эффект [18].

В то же время единого мнения о применении концентратов АТ III после ТП пока не сформировано.

Цель данного исследования состояла в том, чтобы провести оценку эффективности использования концентрата АТ III у пациентов, подвергшихся ТП.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включены 46 пациентов с неокклюзионным тромбозом в системе воротной вены, установленным до операции ТП по данным доплерографии, и послеоперационными венозными или артериальными тромбозами, которым за период с 2006 по 2018 год в Московском городском центре трансплантации печени НИИ СП им. Н.В. Склифосовского была выполнена ТП.

Все пациенты страдали декомпенсированным циррозом печени различной этиологии. Преобладающей причиной цирроза служил исход вирусных гепатитов С и В – у 39 пациентов (85%). У остальных причиной цирроза явилось токсическое или холестатическое повреждение печени. Среди пациентов было 25 мужчин и 21 женщина. Средний возраст больных составил 51 (38;54) год.

Всем пациентам с этапа артериальной реперфузии или на 1-е сутки после операции ТП назначали антикоагулянтную терапию гепарином или низкомолекулярными гепаринами (НМГ). В большинстве случаев интраоперационно осуществляли трансфузию аллогенной свежезамороженной плазмы (СЗП). Деление пациентов на две группы произведено в зависимости от терапии концентратом АТ III: 1-я группа (n=23) не получала концентрат АТ III, 2-я группа (n=23) получала терапию АТ III. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу и возрасту.

Концентрат АТ III вводили во время операции и в 1-е сутки после ТП в расчетной дозе: АТ III (МЕ) = (целевая концентрация АТ III (80%) – активность АТ III пациента (%)) x масса тела пациента (кг) x 0,5.

В рамках исследования после выполнения скрининговой коагулограммы у всех пациентов изучали активность АТ III в плазме крови на 1-е, 3-и и 5-е сутки после ТП. Исследование прово-

дили на автоматическом коагулометре “Sysmex 1500” (Япония) реагентами фирмы “Siemens” (США).

Референтные значения активности АТ III в плазме крови соответствовали уровню 75–125%.

Для статистической обработки вычисляли медиану (Me) и 1-й и 3-й квартили (25%;75%). Для оценки различий использовали U-критерий Манна–Уитни и W-критерий Вилкоксона. Различия значений считали статистически значимыми при уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение

Первая группа пациентов ($n=23$) включала 12 мужчин и 11 женщин в возрасте 46 (36; 53) лет. У 10 пациентов (43,5%) 1-й группы до операции был зарегистрирован неокклюзионный тромбоз в системе воротной вены. Других тромботических осложнений до операции не было. Терапию антикоагулянтами перед операцией пациенты не получали.

Донорскую СЗП в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде получили 20 больных (87%). Объем СЗП составил 1275 (910; 2600) мл.

В раннем послеоперационном периоде 20 пациентам (87%) назначали антикоагулянтную терапию в нескольких вариантах: 6 пациентов (26%) получали гепарин в дозе 8000–12 000 ЕД/сут в виде постоянной инфузии с 1-х суток после ТП; 14 больным (61%) со 2-х суток (при отсутствии признаков гипокоагуляции в коагулограмме) были назначены НМГ в терапевтической дозе. Трое больных (13%) не получали антикоагулянтной терапии в связи с высоким риском развития гипокоагуляционного кровотечения.

Вторая группа пациентов ($n=23$) включала 13 мужчин и 10 женщин в возрасте 52 (41; 57) лет. У 16 пациентов (69,5%) перед ТП диагностирован неокклюзионный тромбоз в системе воротной вены. Другие тромботические осложнения отсутствовали.

Трансфузию донорской СЗП получили 15 больных (65%). Объем составил 600 (562; 880) мл, что статистически значимо ($p=0,001$) ниже, чем в 1-й группе. Все пациенты интраоперационно и 2 пациента дополнительно на 1-е сутки послеоперационного периода получили концентрат АТ III в расчетной дозе. Доза концентрата в среднем составила 1000 (1000; 1750) ЕД. Антикоагулянтную терапию в раннем после-

операционном периоде получали все больные: 11 пациентов (47,8%) – в виде постоянной инфузии гепарина до 10 000–15 000 ЕД/сут с 1-х суток после ТП и 12 пациентов (52,2%) – НМГ в терапевтической дозе под контролем коагулограммы.

Исходные показатели активности АТ III у пациентов в обеих группах статистически значимого ($p=0,108$) отличия не имели: 80 (47; 95)% и 67(45;90)% в 1-й и 2-й группах соответственно. На 1-е сутки после операции активность АТ III в выделенных группах также статистически значимо не различалась: АТ III у пациентов 1-й группы был 55,6 (48,4; 64,8)%, а во 2-й – 56,3 (39,3; 90,5)%. Однако к 3-м суткам регистрировали статистически значимый ($p=0,002$) рост активности АТ III во 2-й группе – 79,4 (59; 106)% по сравнению с 1-й – 52,3 (49,1; 68,3)%. При этом к 5-м суткам во 2-й группе пациентов уровень активности АТ III достигал нормы – 89,5 (78,2; 116)%, а в 1-й группе оставался низким – 54,9 (50,3; 65,1) ($p=0,009$).

Анализ активности АТ III в зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии продемонстрировал следующие данные: в 1-й группе пациентов, получавших гепарин, динамика активности АТ III, начиная с 3-х суток после ТП, статистически значимо отличалась от этого показателя у пациентов 2-й группы, также получавших гепарин. Активность АТ III в 1-й группе на 3-и и 5-е сутки после ТП была статистически значимо ниже, чем у пациентов 2-й группы (табл. 1).

Таблица 1. Динамика активности антитромбина III у пациентов, получавших гепарин

Table 1. Comparison of antithrombin III activity dynamics in the patients who received heparin

Сутки после операции	АТ III (%) в 1-й группе (n=6) Me (25%; 75%)	АТ III (%) во 2-й группе (n=11) Me (25%; 75%)	p
1	58,1 (53; 69,2)	54,8 (51; 90,5)	0,09
3	50,8 (48,6; 62)	72,1 (69,8; 106)	0,005
5	50,6 (49,4; 65,1)	83,6 (76,8; 112)	0,003

Сходная динамика активности АТ III регистрировалась у пациентов 1-й и 2-й групп, находящихся на антикоагулянтной терапии НМГ (табл. 2).

Во 2-й группе на 1-е, 3-и и 5-е сутки отмечался статистически значимый рост активности АТ III по сравнению с данными 1-й группы (табл. 2).

Таблица 2. Динамика активности антитромбина III у пациентов, получавших низкомолекулярные гепарины
Table 2. Comparison of antithrombin III activity dynamics in the patients who received low molecular weight heparins

Сутки после операции	АТ III (%) в 1-й группе (n=14) Me (25%; 75%)	АТ III (%) во 2-й группе (n=12) Me (25%; 75%)	p
1	50,9 (49,1; 66)	68,5 (61; 84,8)	0,014
3	50,4 (49; 63,8)	86 (79,6; 110)	0,006
5	53,2 (50,6; 62,3)	96,2 (82; 118)	0,002

Следует отметить, что дополнительное изучение активности АТ III у пациентов 2-й группы в зависимости от проводимой антикоагулянтной терапии показало, что те пациенты, которые получали концентрат АТ III в сочетании с НМГ (n=12), имели после операции уровень АТ III статистически значимо выше, чем пациенты, получавшие гепарин (n=11) (табл. 3).

Таблица 3. Динамика активности антитромбина III у пациентов 2-й группы, получавших гепарин или низкомолекулярные гепарины

Table 3. Comparison of antithrombin III activity dynamics in the 2nd group between the patients who received heparin or low molecular weight heparins

Сутки после операции	АТ III (%) во 2-й группе (гепарин) (n=11) Me (25%; 75%)	АТ III (%) во 2-й группе (НМГ) (n=12) Me (25%; 75%)	p
1	59 (52; 90,5)	68,5 (61; 84,8)	0,037
3	72,1 (69,8; 106)	86 (79,6; 110)	0,016
5	83,6 (76,8; 112)	96,2 (82; 118)	0,013

Анализ результатов ТП в 1-й и 2-й группах показал, что между группами имелась статистически значимая разница в частоте развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде (p=0,048). Они развились у 6 пациентов (26%) 1-й группы и у одного пациента (4,3%) 2-й группы.

Летальность в 1-й группе составила 39,2% (умерли 9 пациентов из 23), а во 2-й – 17,4% (умерли 4 пациента из 23) (p=0,18).

Тромботические осложнения после ТП возникли у 15 пациентов (65%) 1-й группы и у 11 больных (47,8%) 2-й (p=0,30). При этом в 1-й группе на фоне антикоагулянтной терапии гепарином частота тромботических осложнений после операции составила 6 случаев (26%). Такое же количество тромботических осложнений (6, или 26%) – было зарегистрировано в 1-й группе на фоне лечения НМГ. У 3 пациентов (13%) 1-й груп-

пы, не получавших антикоагулянтную терапию по причине гипокоагуляции, также развились тромботические осложнения. Во 2-й группе после ТП тромбозы были зарегистрированы преимущественно у пациентов, получавших гепарин – 10 (43,5%), против – 1 случая (4,3%) у пациента, получавшего НМГ (p=0,0001).

Среди структуры сосудистых тромбозов преобладали тромбоз печеночной артерии – у 7 пациентов (30%) 1-й группы и у 5 (22%) 2-й группы, а также тромбоз воротной вены – у 7 больных (30%) 1-й группы и у 4 (17,4%) 2-й группы. В 1-й группе у одного пациента тромбоз воротной вены сочетался с мезентериальным тромбозом и у одного пациента регистрировалось сочетание тромбоза печеночной артерии с тромбозом селезеночной артерии. Оба пациента получали антикоагулянтную терапию гепарином. Во 2-й группе у одного пациента развился тромбоз внутренней яремной и подключичной вен справа и у одного пациента диагностирована тромбоземболия легочной артерии. Оба пациента также получали гепарин.

Всего из 26 пациентов обеих групп с дооперационным тромбозом воротной вены в раннем периоде после ТП тромботические сосудистые осложнения развились у 6 (23%).

Адекватный антикоагуляционный эффект гепарина определяется достаточным уровнем АТ III. Решить вопрос дефицита АТ III у пациентов при ТП позволяет инфузия концентрата АТ III. В условиях низкой активности АТ III препаратами выбора для антикоагулянтной терапии являются НМГ, антитромботическое действие которых более селективно. А сочетание НМГ с концентратом АТ III представляется оптимальным для профилактики сосудистых тромботических осложнений при ТП.

Заключение

Тромботические осложнения у пациентов при трансплантации печени занимают важное место в исследованиях последних лет. Эффективная профилактика тромбообразования в раннем послеоперационном периоде может играть ключевую роль в улучшении результатов данного оперативного вмешательства.

Выводы

1. Низкий уровень активности физиологических антикоагулянтов, в частности антитромбина III, перед операцией и дальнейшее его снижение

в раннем послеоперационном периоде повышает риск тромбообразования и снижает эффективность антикоагулянтной терапии гепарином.

3. Анализ сравнения результатов лечения концентратом антитромбина III показал, что его назначение во время операции и в раннем послеоперационном периоде приводит к быстрой нормализации активности антитромбина III в крови. У

пациентов, получавших концентрат антитромбина III, ниже летальность в раннем послеоперационном периоде и меньшая частота инфекционных и тромботических осложнений. Кроме того, сочетание терапии концентратом антитромбина III с низкомолекулярными гепаринами позволяет значительно снизить риск развития тромбозов после трансплантации печени.

Литература / References

1. Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31(3):366–374. PMID: 19863496 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04182.x>
2. Ambrosino P, Tarantino L, Di Minno G, Paternoster M, Graziano V, Petitto M, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with cirrhosis. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2017;117(1):139–148. PMID: 27761574 <https://doi.org/10.1160/TH16-06-0450>
3. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017;1(2):150–161. PMID: 30046685 <https://doi.org/10.1002/rth2.12028>
4. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Писарев В.М., Клычникова Е.В., Сюткин В.Е. и др. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). *Общая реаниматология.* 2018;14(5):58–84. Reshetnyak VI, Zhuravel SV, Kuznetsova NK, Pisarev VM, Klychnikova EV, Syutkin VE, et al. The System of Blood Coagulation in Normal and in Liver Transplantation (Review). *General Reanimatology.* 2018;14(5):58–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-58-84>
5. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, Mergental H, Isaac J, Muiesan P, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(6):713–723. PMID: 24652787 <https://doi.org/10.1002/lt.23874>
6. Журавель С.В., Андрейцева О.И., Донов Л.В., Джаграев К.Р., Чжао А.В. Профилактика и лечение сосудистых осложнений после трансплантации печени. *Трансплантология.* 2012;(1–2):33–37. Zhuravel SV, Andreytseva OI, Donova LV, Dzhaagraev KR, Chzhao AV. Prophylaxis and treatment of vascular complications after liver transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2012;(1–2):33–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2012-0-1-2-33-37>
7. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009;9(4):746–757. PMID: 19298450 <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02541.x>
8. Grodzicki M, Anysz-Grodzicka A, Remiszewski P, Cieślak B, Kotulski M, Kalinowski P, et al. Treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43(8):3039–3042. PMID: 21996219 <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.08.028>
9. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R, et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2009;137(6):2105–2111. PMID: 19706293 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.045>
10. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. *Liver Transpl.* 2001;7(2):75–81. PMID: 11172388 <https://doi.org/10.1053/jlts.2001.22040>
11. Шиффман Ф.Дж. *Патофизиология крови*: пер. с англ. Москва: БИНОМ; 2009. Shiffman FJ. *Patophysiologiya krovi [Hematologic Pathophysiology]*: tr. from eng. Moscow: BINOM Publ.; 2009. (In Russ.).
12. Кириенко И.С., Буланов А.Ю., Симарова И.Б., Дзюба С.В. Опыт применения концентрата антитромбина в многопрофильной клинике. *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2018;(2):46–50. Kiriienko IS, Bulanov AY, Simarova IB, Dzyuba SV. Experience with the use of Antithrombin III concentrate in a multidisciplinary clinic. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2018;(2):46–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-2-46-50>
13. Stahl RL, Duncan A, Hooks MA, Henderson JM, Millikan WJ, Warren WD. A hypercoagulable state follows orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1990;12(3, Pt1):553–558. PMID: 2401460
14. Hashikura Y, Kawasaki S, Okumura N, Ishikawa S, Matsunami H, Ikegami T, et al. Prevention of hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation. *Transplantation.* 1995;60(10):1109–1112. PMID: 7482717

15. Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, Van Es LA. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med.* 1978;65(4):607–613 PMID: 707521

16. Francis CW, Pellegrini VD Jr, Harris CM, Stulberg B, Gabriel KR, Marder VJ. Prophylaxis of venous thrombosis following total hip and total knee

replacement using antithrombin III and heparin. *Semin Hematol.* 1991;28(1):39–45.PMID: 2017691

17. Algarni AA, Mourad MM, Bramhall SR. Anticoagulation and antiplatelets as prophylaxis for hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *World J Hepatol.* 2015;7(9):1238–1243. PMID: 26019738 <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i9.1238>

org/10.4254/wjh.v7.i9.1238

18. Kaneko J, Sugawara Y, Tamura S, Togashi J, Matsui Y, Makuuchi M. Antithrombin effect on coagulation and fibrinolytic profiles after living donor liver transplantation: a pilot study. *Int J Lab Hematol.* 2009;31(1):81–86. PMID: 18727651 <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2007.01008.x>

Информация об авторах

Наталья Константиновна Кузнецова	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации для трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2824-1020
Елена Валерьевна Клычникова	канд. мед. наук, заведующая клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-3349-0451
Сергей Владимирович Журавель	д-р мед. наук, заведующий научным отделением анестезиологии и реанимации для трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-9992-9260
Олег Даниелович Олисов	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-0691-5581
Ирина Игоревна Уткина	канд. мед. наук, научный сотрудник отделения анестезиологии и реанимации для трансплантации органов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-5685-4916
Мурад Сафтарович Новрузбеков	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации печени ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6362-7914
Василий Иванович Решетняк	д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0003-3614-5052

Information about authors

Nataliya K. Kuznetsova	Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care for Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-2824-1020
Elena V. Klychnikova	Cand. Med. Sci., Head of the Clinical and Biochemical Laboratory for Emergency Analytical Methods, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-3349-0451
Sergey V. Zhuravel	Dr. Med. Sci., Head of the Research Department of Anesthesiology and Intensive Care for Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-9992-9260
Oleg D. Olisov	Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-0691-5581
Irina I. Utkina	Cand. Med. Sci., Researcher of the Department of Anesthesiology and Intensive Care for Organ Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-5685-4916
Murad S. Novruzbekov	Dr. Med. Sci., Head of the Liver Transplantation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6362-7914
Vasiliy I. Reshetnyak	Dr. Med. Sci., Professor of the Department for Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, https://orcid.org/0000-0003-3614-5052

Статья поступила: 18.06.2019

Статья принята в печать: 01.07.2019

Received: June 18, 2019

Accepted for publication: July 1, 2019