

А.Е. Лаврова, Е.Ю. Коновалова, А.Н. Воеводина, М.В. Преснякова

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ
С АУТОИММУННЫМ ГЕПАТИТОМ

ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ



Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, отличающееся прогрессирующим течением и при отсутствии лечения достаточно быстро трансформируется в цирроз печени у детей. Поражение ткани печени влияет на все компоненты системы гемостаза, поскольку в ней синтезируется большинство факторов свертывания и антикоагулянтов. Целью работы является оценка показателей свертывания крови, фибринолиза и естественных антикоагулянтов у пациентов с АИГ. Обследованы 39 детей с АИГ (М_е возраста 14 лет). В результате проведенного исследования определены современные особенности течения АИГ у детей. Установлено, что АИГ сопровождается умеренным увеличением показателей внутреннего (АЧТВ) и внешнего (МНО, ПВ) пути активации свертывания крови, повышением фактора Виллебранда. Увеличение аутоантител LC-1, АМА-М2 сопровождается угнетением синтеза фибриногена, снижением антикоагулянтов – антитромбина III, плазминогена. У детей с АИГ необходимо контролировать уровень факторов свертывания крови и антикоагулянтов с целью предотвращения развития тромбозов или кровотечений.

Ключевые слова: дети, аутоиммунный гепатит, аутоантитела, система гемостаза, течение, тромбоз.

Цит.: А.Е. Лаврова, Е.Ю. Коновалова, А.Н. Воеводина, М.В. Преснякова. Особенности системы гемостаза у детей с аутоиммунным гепатитом. *Педиатрия*. 2017; 96 (6): 31–35.

A.E. Lavrova, E.Y. Konovalova, A.N. Voevodina, M.V. Presnyakova

HEMOSTASIS SYSTEM FEATURES IN CHILDREN
WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS

Privolzhsky Federal Medical Research Center, Nizhny Novgorod, Russia

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disease, characterized by a progressive course. Without treatment, it quickly transformed into cirrhosis in children. Liver tissue lesion affects all hemostasis system components, since it synthesizes most of the coagulation factors and anticoagulants. Objective of the research – to evaluate blood coagulation fibrinolysis and natural anticoagulants indicators in patients during AIH debut. 39 children with AIH (mean age 14 years) were examined. The study revealed modern features of the AIH course in children. It was found that AIH is accompanied by a moderate increase in the internal (APTT) and external (INR, PT) pathways of blood clotting activation, and increase in von Willebrand factor. The increase in autoantibodies LS-1, AMA-M2 is accompanied by inhibition of fibrinogen synthesis, a decrease in anticoagulants – antithrombin III, plasminogen. It is necessary to control blood clotting factors level and anticoagulants in children with AIH in order to prevent thromboses development or bleeding.

Keywords: children, autoimmune hepatitis, autoantibodies, hemostasis system, bleeding, thrombosis.

Quote: A.E. Lavrova, E.Y. Konovalova, A.N. Voevodina, M.V. Presnyakova. Hemostasis system features in children with autoimmune hepatitis. *Pediatrics*. 2017; 96 (6): 31–35.

Контактная информация:

Лаврова Алла Евгеньевна – д.м.н., главный научный сотрудник отдела «Клиника гастроэнтерологии и нарушения обмена веществ» ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ
Адрес: Россия, 603950, г. Нижний Новгород, ул. Семашко, 22
Тел.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Статья поступила 25.09.17, принята к печати 17.11.17.

Contact Information:

Lavrova Alla Evgenievna – MD., chief researcher in Clinic of Gastroenterology and Metabolic Disorders Department, Privolzhsky Federal Medical Research Center
Address: Russia, 603950, Nizhny Novgorod, Semashko str., 22
Tel.: (831) 436-03-84, E-mail: lavrova26@mail.ru
Received on Sep. 25, 2017, submitted for publication on Nov. 17, 2017.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой хроническое воспалительное заболевание печени, характеризующееся повышенным уровнем трансаминаз, наличием типичных аутоантител (АТ), повышением уровня γ -глобулинов и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию [1–3]. АИГ отличается прогрессирующим течением и при отсутствии лечения достаточно быстро трансформируется в цирроз печени (ЦП). По данным литературы, у 49% больных с мягким течением заболевания в течение 15 лет развивается ЦП [4–6]. Важно отметить, что в случае развития фиброза в детстве, как правило, к достижению трудоспособного возраста у пациента уже будет сформирован ЦП, что повлечет за собой значимую медико-социальную проблему.

Поражение ткани печени влияет на все компоненты системы гемостаза, поскольку в ней синтезируется большинство факторов свертывания и антикоагулянтов. Известно, что 10–15% паренхимы печени способны обеспечить достаточный уровень прокоагулянтов в крови [7]. По данным литературы, у пациентов с тяжелыми поражениями печени могут развиваться как кровотечения, так и тромбозы [8–12]. Кровотечение является наиболее распространенным клиническим проявлением, как за счет тромбоцитопении и тромбоцитопатии [13], так и за счет нарушения синтеза факторов свертывания, активации фибринолиза. Значительное число исследований подтверждает, что у больных с хроническими заболеваниями печени и ЦП имеются нарушения баланса в прокоагулянтной системе. Однако на этом фоне «естественной гипокоагуляции» может возникать широкий спектр спонтанных венозных тромботических осложнений [10]. В последнее время все больше накапливается данных, что в основе прогрессирования хронической патологии печени лежит тромбоз воротной вены [14, 15]. Получены данные гистологических исследований, доказывающие, что нарушение кровообращения, возникшее в результате тромботических окклюзий внутрипеченочных сосудов, приводит к вторичной печеночной деструкции и усилению фиброзированию органа [16]. У пациентов с печеночной недостаточностью имеются одновременно лабораторные признаки гиперкоагуляции, гипокоагуляции и гиперфибринолиза. Развитие осложнения (кровотечение или тромбоз) определяется тем, какой из механизмов гемостаза преобладает [8, 17].

Таким образом, своевременная оценка системы гемостаза у детей является перспективным исследованием, позволяющим в дальнейшем оценивать как эффективность проводимых лечебных мероприятий, так и прогноз течения заболевания.

Целью данной работы является оценка показателей свертывания крови, фибринолиза и естественных антикоагулянтов у детей с АИГ.

Материалы и методы исследования

В клинике ФГБУ «ПФМИЦ» МЗ России

обследованы 39 детей с АИГ: 24 девочки, 15 мальчиков в возрасте от 3 до 18 лет (медиана возраста 14 лет).

Всем пациентам проведено обследование согласно стандарту оказания медицинской помощи больным АИГ, включающее: клинико-anamnestические данные, результаты общеклинического, биохимического, иммунологического анализов крови. Определяли аутоиммунные компоненты в сыворотке крови методом ИФА: АТ антимиохондриальные, АМА-М2 субтипа, (Orgentec, Германия), к микросомам печени и почек 1-го типа (LC-1) (IMMCO, США). Антинуклеарные АТ (ANA) выявляли с помощью двух ИФА-систем: ANAscreen к 8 основным разновидностям ядерных антигенов (RNP-70, RNP/Sm, Sm, SS-B, Scl-70, centomer B, Jo-1S).

Показатели системы гемостаза определяли на анализаторе гемокоагуляции ACL-TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов: определения активированного парциального (частичного) тромбoplastического времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ), содержания фибриногена, активности анти-тромбина III (АТ III), фактора фон Виллебранда (ФВ), плазминогена, протеина С. Для определения активности XIIa-зависимого фибринолиза (XIIa-3Ф) и содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) использовали наборы реагентов фирмы «Технология-Стандарт» (Россия). Количество тромбоцитов определяли с помощью гематологического анализатора Cell-Dyn 610 (фирма «Abbott Diagnostics», США).

Оценку стадии фиброза печени проводили методом непрямой эластометрии на аппарате «Fibroscan» («Echosens», Франция) с разграничением по шкале Metavir от F0 до F4.

Диагноз АИГ был поставлен после исключения вирусных гепатитов, холестатических аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона–Коновалова, гемохроматоза, дефицита α_1 -антитрипсина, токсических форм гепатита, в соответствии с диагностическими критериями (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIGH) [18].

Контрольную группу составили 15 детей, относящихся к I или II группам здоровья; средний возраст составил $11,98 \pm 0,93$ лет.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» МЗ РФ (протокол № 2 от 10.03.2015) и проводили после получения информированного согласия родителей (пациента).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA v. 10.0 for Windows XP (Statsoft Inc., США). Оценку характера распределения массивов данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Учитывая, что распределение значений изучаемых показателей во всех анализируемых группах отличалось от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Достоверность различий между исследуемыми группами оценивали при помощи критерия Манна–Уитни. Корреляционный анализ выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Определяли параметры

описательной статистики: средняя величина (M), ошибка средней величины (m). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что фактически у каждого второго ребенка зарегистрированы осложнения АИГ: у 17 из 39 пациентов (43,5%) уже в первую госпитализацию был диагностирован ЦП, который сопровождался синдромом портальной гипертензии (варикоз вен пищевода у 13/39 – 33%), синдром гиперспленизма (тромбоцитопения, анемия) – у 38%. В клинической картине преобладал астеновегетативный синдром, дети предъявляли жалобы на утомляемость, слабость (100%), синдром холестаза: желтуха у 24/39 детей (61,5%), обесцвеченный стул и темная моча у 8/39 (20,5%), на боли в животе предъявляли жалобы 13/39 (33%), 12 детей (31%) в дебюте заболевания перенесли ОРВИ. Согласно данным первичной документации, в анализе крови увеличение СОЭ имел 21 ребенок (54%), высокую степень биохимической активности и гипербилирубинемия за счет прямой фракции имели 37 пациентов (95%). При объективном осмотре был выражен синдром интоксикации: бледность (67%), периорбиткулярные тени (92%), серый колорит кожи (56%). У обследованных детей зарегистрированы «малые печеночные» знаки: «сосудистые» звездочки (21 – 54%), пальмарная эритема (23 – 59%). Гепатомегалию имели 100% пациентов – в 46% случаев (18/39) печень выступала из-под края реберной дуги по среднеключичной линии более чем на 2 см, спленомегалия была у 15 (38%).

Определяли частоту отклонения (повышения) маркеров аутоиммунного процесса – содержание аутоАТ, γ -глобулинов, IgG в сыворотке крови. Выявлено, что у детей с АИГ отмечалось повышение содержания аутоАТ в сыворотке крови: АМА-М2 у 26% (10/39), анти-ЛКМ-1 у 46% (18/39), АНА-КП у 64% (25/39). Установлено, что 10 из 39 детей (26%) имели повышенный уровень IgG, повышение содержания γ -глобулинов имели 12 детей (31%). Отсутствие маркеров аутоиммунного воспали-

тельного процесса у 36% пациентов было связано с началом проведения терапии глюкокортикостероидами по жизненным показаниям до момента первого поступления в стационар.

В результате оценки лабораторных показателей гемостаза у участников исследования установлено существенное снижение количества тромбоцитов до $211,93 \pm 8,51$ тыс/мкл по сравнению с группой сравнения – $302,5 \pm 14,96$ тыс/мкл ($p=0,001$). При оценке плазменного гемостаза выявлено статистически значимое увеличение показателей, характеризующих как состояние внутреннего пути гемостаза – АЧТВ в 1,3 раза по сравнению с контролем ($p=0,001$), так и величин, отражающих положение внешнего пути гемостаза – МНО в 1,3 раза ($p=0,001$), удлинение ПВ в 1,1 раза по сравнению с контролем ($p=0,034$). У детей с АИГ значения фибриногена оставались в пределах нормы. Установлено статистически значимое повышение прокоагулянта – фактора Виллебранда у детей с АИГ в 2,2 раза по сравнению с группой сравнения ($p=0,001$) (табл. 1).

При анализе активности антикоагулянтов у детей с АИГ установлено статистически значимое увеличение АТ III ($p=0,019$), величина протеина С не отличалась от показателя группы сравнения. Оценивая показатели фибринолиза – ХПв-3Ф, D-димер, плазминоген – статистически значимых различий получено не было (табл. 2).

Определена взаимосвязь между содержанием аутоАТ и показателями системы гемостаза у детей с АИГ. Так, выявлена тесная обратная взаимосвязь между содержанием АТ к цитозольному антигену печени (LC-1) и антикоагулянтами – АТ III ($R=-0,416$; $p=0,043$), плазминогеном ($R=-0,416$; $p=0,038$), между LC-1, АМА-М2 и фибриногеном: соответственно $R=-0,421$ ($p=0,040$), $R=-0,526$ ($p=0,008$).

Установлена взаимосвязь между активностью трансаминаз (АЛТ, АСТ) и параметрами системы гемостаза у обследованных детей. Так, концентрация АЛТ, АСТ обратно взаимосвязана с фибриногеном – фактором I в свертывающей системе ($R=-0,411$; $p=0,036$), прямо коррелирует с D-димерами, продуктом фибринолиза ($R=0,609$; $p=0,002$).

Таблица 1

Показатели внешнего и внутреннего гемостаза и фактора Виллебранда у детей с АИГ (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=15)	Дети с АИГ (n=39)
АЧТВ, с	31,02±1,25	41,46±2,07 $p=0,001$
МНО	0,9±0,03	1,16±0,05 $p=0,001$
ПВ, с	11,14±0,32	12,68±0,57 $p=0,034$
Фибриноген, г/л	2,78±0,17	3,14±0,21 $p=0,258$
Фактор Виллебранда, %	83,89±8,42	186,85±17,54 $p=0,001$

Показатели антикоагулянтов и фибринолиза у детей с АИГ (M±m)

Показатели	Контрольная группа (n=15)	Дети с АИГ (n=39)
Протеин С, %	99,85±19,2	92,58±3,42 p>0,05
Антитромбин III, %	97,25±3,78	110,03±5,76 p=0,019
D-димер, мкг FEU/мл	0,37±0,11	0,58±0,29 p>0,05
Плазминоген, %	91,42±27,14	85,14±92,5 p>0,05
РФМК, мг/л	39±0,01	41,12±1,43 p>0,05
ХПА-3Ф, мин	6,17±2,08	8,15±1,28 p>0,05

Выявлена прямая взаимосвязь между показателем свертывающей системы крови – фибриногеном и одним из главных антикоагулянтов – АТ III у обследованных детей (R=0,443; p=0,023).

Обсуждение

В результате проведенного исследования определены особенности течения АИГ в современных условиях у детей: в клинической картине преобладает астеновегетативная симптоматика, выражены синдром интоксикации, синдром холестаза, что маскирует и способствует более поздней диагностике АИГ, формированию ЦП фактически у каждого второго ребенка, синдрома портальной гипертензии – у каждого третьего пациента. Для дебюта заболевания в лабораторных показателях характерны синдром цитолиза высокой степени биохимической активности (10 и более норм), увеличение СОЭ, гипербилирубинемия за счет прямой фракции. При объективном осмотре у детей с АИГ выражен синдром интоксикации, у каждого второго пациента регистрируются «малые печеночные» знаки; для всех пациентов характерна гепатомегалия, для каждого третьего – спленомегалия. У детей с АИГ определяются маркеры аутоиммунного процесса: более половины пациентов имели повышение аутоАТ – АМА-М2, анти-LKM-1, АНА-КП, 1/3 пациентов имела повышенный уровень IgG и содержания γ -глобулинов. Отсутствие маркеров аутоиммунного воспалительного процесса у части пациентов было связано с началом проведения терапии глюкокортикостероидами по жизненным показаниям до момента первого поступления в стационар.

Установлены изменения в системе гемостаза у обследованных детей. Для пациентов с АИГ характерны более низкие показатели тромбоцитов, что, очевидно, связано с их повышенной секвестрацией в селезенке в результате спленомегалии, а также со сниженной выработкой тромбопоэтина в печени [8, 19].

У детей с АИГ отмечаются отклонения в коагуляционном звене гемостаза – умеренное

увеличение показателя внутреннего (АЧТВ) и внешнего (МНО, ПВ) пути активации свертывания крови. Эти изменения характерны для нарушения синтеза факторов протромбинового комплекса в печени вследствие нарушения ее белок-синтетической функции [20, 21]. В литературе описываются подобные изменения у взрослых пациентов при гепатитах вирусной и алкогольной этиологии, что свидетельствует о нарушении функциональной активности органа [17, 22, 23].

Увеличение концентрации ФВ, одного из принятых факторов дисфункции эндотелия, свидетельствует о нарушении функции эндотелия у детей с АИГ. Механизмы повышения ФВ включают как повреждение эндотелия, так и его усиление экспрессии большой печенью. Так, исследованиями показано его увеличение при ЦП у взрослых. Кроме этого, согласно литературным данным, важным компенсаторным механизмом нарушения числа тромбоцитов является существенное повышение уровня ФВ – важнейшего белка, участвующего в инициации адгезии тромбоцитов к месту повреждения [8, 24].

В нашем исследовании у детей с АИГ выявлена увеличенная активность одного из главных антикоагулянтов – АТ III, определена его прямая взаимосвязь с показателем свертывающей системы крови – уровнем фибриногена в плазме. Таким образом, данные изменения отражают компенсаторный характер, что позволяет поддерживать баланс в системе гемостаза у детей.

В литературе нам не встретилось научных публикаций, отражающих взаимосвязь между показателями системы гемостаза и маркерами аутоиммунного процесса. В нашем исследовании мы выявили обратную взаимосвязь между уровнем исследуемых аутоАТ и показателями гемостаза. Так, увеличение аутоАТ LC-1, АМА-М2 сопровождается более низкими показателями фибриногена, снижением антикоагулянтов – АТ III, плазминогена. Снижение фибриногена при хронических заболеваниях печени свидетельствует о глубоком нарушении функции органа и опасно развитием геморрагического синдрома [20, 21]. У взрослых пациентов с хронически-

ми заболеваниями печени зачастую отмечается снижение уровней основных антикоагулянтов: протеин С, АТ III, что связано с угнетением их синтеза и увеличением потребления [8, 20, 23].

Заключение

Аутоиммунное поражение печени у детей не имеет патогномоничной клинической симптоматики, что становится причиной поздней диагностики заболевания и быстрого его прогрессирования с формированием осложнений заболевания. Полученные нами данные подтверждают наличие комплексных изменений в системе гемостаза у детей с АИГ, которые могут способствовать развитию опасных осложнений – кровотечения или тромбозов. У детей с АИГ необходимо контролировать показатели систе-

мы гемостаза, комплексно характеризующие процессы коагуляционного гемостаза (факторы свертывания, антикоагулянты), с целью предотвращения тромбозов или кровотечений.

Источник финансирования: работа выполнена в соответствии с Государственным заданием ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения России на 2015–2017 гг., Раздел 2 «Проведение прикладных научных исследований, в том числе проведение клинических и доклинических исследований», пункт 9 – «Изучение иммунологических, метаболических, структурно-клеточных изменений, протеомных карт с целью определения молекулярно-генетических предикторов течения болезни и разработки терапевтических алгоритмов у детей с аутоиммунными заболеваниями».

Литература

1. Muratori P, Lenzi M, Cassani F, Lalanne C, Muratori L. Diagnostic approach to autoimmune hepatitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2017; 13 (8): 769–779.
2. Deswal S, Srivastava A. Role of Allopurinol in Optimizing Thiopurine Therapy in Patients with Autoimmune Hepatitis: A Review. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2017; 7 (1): 55–62.
3. Thuluvath PJ, Wagennar RR, Verma S. Gender and ethnic differences in the post-liver transplant outcomes of patients with autoimmune hepatitis with acute liver failure at initial presentation: a case-control study. *Arch. Med. Sci. AMC.* 2015; 11 (6): 1227–1235.
4. Кляритская И.Л., Шелихова Е.О., Семенюхина Е.В. Диагностика аутоиммунного гепатита согласно рекомендациям EASL 2015. Крымский терапевтический журнал. 2014; 4: 9–17.
5. Christen U, Hintermann E. Immunopathogenic Mechanisms of Autoimmune Hepatitis: How Much Do We Know from Animal Models? *International journal of molecular sciences.* 2016; 17 (12): 1–19.
6. Широкова Е.Н., Ивашкин К.В., Ивашкин В.Т. Аутоиммунный гепатит: нововедения в диагностике, патогенезе и лечении. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 5: 37–45.
7. Буланова Е.Л. Нарушения гемостаза у больных с поражениями печени. Достижения биологии и медицины. 2012; 1 (19): 70–75.
8. Leonardi F, Maria N, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin. Mol. Hepatol.* 2017; 23 (1): 13–21.
9. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гиперкоагуляция и тромбоз у больных циррозом печени. Поликлиника, спецвыпуск «Гастроэнтерология». 2015; 3: 21–25.
10. Bouomrani S, Farah A, Bouassida N, Ayadi N, Béji M. Portal vein thrombosis in a type 1 autoimmune hepatitis. *Pan. Afr. Med. J.* 2013; 14: 130.
11. Enger C, Forssen UM, Bennett D, Theodore D, Shantakumar S, McAfee A. Thromboembolic events among patients with hepatitis C virus infection and cirrhosis: a matched-cohort study. *Adv. Ther.* 2014; 31 (8): 891–903.
12. Chegai F, Cavallo AU, Forcina M, Giuricin V, Castellani F, Greco L, Manuelli M, Manzia TM, Sergiacomi G. Giant Splenoportal Shunt in a Young Patient with Autoimmune Hepatitis/Primary Biliary Cholangitis Overlap Syndrome and Portal Vein Thrombosis. *Case Rep. Radiol.* 2017; 2017: 2167364.
13. Chun-Cheng Wang, Chiz-Tzung Chang, Cheng-Li Lin, I-Ching Lin, Chia-Hung Kao. Hepatitis C Virus Infection Associated With an Increased Risk of Deep Vein Thrombosis. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 (38): 1585.
14. Tana MM, Zhao X, Bradshaw A, Moon MS, Page S, Turner T, Rivera E, Kleiner DE, Heller T. Factors associated with the platelet count in patients with chronic hepatitis C. *Thromb. Res.* 2015; 135 (5): 823–828.
15. Batirova AS, Bakanov MI, Surkov AN. The modern concepts of hemostasis system under chronic diseases of liver: the publications review. *Klin. Lab. Diagn.* 2015; 60 (8): 40–44.
16. 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; 22 (18): 4427–4437.
17. Mancuso A. The ischemic liver cirrhosis theory and its clinical implications. *Med. Hypotheses.* 2016; 94: 4–6.
18. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2008; 48 (1): 169–176.
19. Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb. Haemost.* 2016; 115 (4): 712–728.
20. Иванников В.В. Некоторые патогенетические механизмы нарушений плазменного гемостаза и их диагностика при хронических гепатитах и циррозах печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2014.
21. Билалова Р.А. Особенности клиники и системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозом печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015.
22. Sanjeev Palta, Richa Saroa, Anshu Palta. Overview of the coagulation system. *Indian J. Anaesth.* 2014; 58 (5): 515–523.
23. Корой П.В. Клинико-патогенетическое и прогностическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Ставрополь, 2010.
24. Massoud OI, Zein NN. The Effect of Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt on Platelet Counts in Patients With Liver Cirrhosis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 13 (5): 286–291.