

Активность фермента 5'-нуклеотидазы у больных хроническим гепатитом С

Н.В. Галеева, И.Х. Валеева

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Резюме

Цель исследования. Определить активность фермента 5'-нуклеотидазы в зависимости от фаз синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС) и длительности инфицирования у больных хроническим гепатитом С.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 166 (92 мужчины, 74 женщины) больных хроническим гепатитом С. Условно все пациенты, исходя из числа тромбоцитов (Tr) в соответствии с фазами гемостаза, разделены на 3 группы: I группа – фаза гиперкоагуляции с числом $Tr > 350 \times 10^9/\text{л}$ ($n=20$); II – переходная фаза – Tr от 350 до $200 \times 10^9/\text{л}$ ($n=59$) и III группа – фаза гипокоагуляции – $Tr < 200 \times 10^9/\text{л}$ ($n=66$), куда вошли в том числе и пациенты с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью ($n=21$). Активность фермента 5'-нуклеотидазы в сыворотке крови определяли по методу Campbell (1962) в модификации Д.М. Зубаирова и И.А. Андрушко (1987).

Результаты. Активность 5'-нуклеотидазы в фазах гипокоагуляции и у больных с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью была выше относительно переходной фазы и гиперкоагуляции соответственно на 29%, $p=0,000$; 32%, $p=0,001$ и 5%, $p=0,000$; 8%, $p=0,022$. Наблюдалась обратная корреляционная зависимость активности фермента 5'-нуклеотидазы от уровня Tr у пациентов в фазе разнонаправленных сдвигов ($r=-496646$, $p<0,05$) и в состоянии гипокоагуляции ($r=-0,591818$, $p<0,05$). Уровень 5'-нуклеотидазы значимо был выше у пациентов на сроках болезни 11–15 и 16–25 лет в сравнении с периодом до 5 лет соответственно на 29,1%, $p=0,032$; 63,2%, $p=0,000$. Достоверная разница в активности 5'-нуклеотидазы наблюдалась и между 6–10 и 16–25 годами болезни на 43,5%, $p=0,005$.

Заключение. В ходе естественного течения хронического гепатита С характерно повышение активности маркерного фермента 5'-нуклеотидазы, особенно выраженное в фазу гипокоагуляции. Уровень активности фермента 5'-нуклеотидазы зависит от сроков инфицирования вирусом гепатита С.

Ключевые слова: 5'-нуклеотидаза, хронический гепатит С, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Для цитирования: Галеева Н.В., Валеева И.Х. Активность фермента 5'-нуклеотидазы у больных хроническим гепатитом С. Терапевтический архив. 2019; 91 (11): 50–53. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000244

Activity an enzyme 5'-nucleotidase in patients with chronic hepatitis C

N.V. Galeeva, I.Kh. Valeeva

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Aim of the study. To determine the activity of enzyme 5'-nucleotidase depending on the of disseminated intravascular coagulation syndrome phases and duration of infection period in patients with chronic hepatitis C.

Materials and methods. 166 patients (92 men, 74 women) with chronic hepatitis C were under observation. Conditionally, all patients were divided into 3 groups, based on the number of Tr , according to the phases of hemostasis: I group – hypercoagulation with number $Tr > 350 \times 10^9/\text{l}$; II – transient phase – Tr from 350 to $200 \times 10^9/\text{l}$ and III – hypocoagulation – $Tr < 200 \times 10^9/\text{l}$ which included patients with liver cirrhosis of A class according to Child-Pugh. Enzyme 5'-nucleotidase was determined using Camdell method (1962) in modification of D.M. Zubairov and I.A. Andrushko (1987).

Results. Activity of 5'-nucleotidase in phases of hypocoagulation in patients with liver cirrhosis of A class according Child-Pugh were higher than transient phase – and hypercoagulation correspondingly by 29%, $p=0.000$; 32%, $p=0.001$ and 5%, $p=0.000$; 8%, $p=0.022$. Reverse side of correlation dependence of activity of 5'-nucleotidase on the Tr level in patients in phase multidirectional shifts ($r=-496646$, $p<0.05$), and in condition of hypocoagulation ($r=-0.591818$, $p<0.05$). Level of 5'-nucleotidase was significantly higher in patients with a period of disease 11–15 and 16–25 years in comparison with a period up to 5 years respectfully by 29.1%, $p=0.032$; 63.2%, $p=0.000$. Reliable difference in activity of 5'-nucleotidase was observed between 6–10 years and 16–25 years of illness by 43.5%, $p=0.005$.

Conclusion. In the natural course of chronic hepatitis C increase of 5'-nucleotidase is typical, especially expressed in the phase of hypocoagulation. Level of enzyme 5'-nucleotidase activity depends on the terms of infection with hepatitis C virus.

Keywords: 5'-nucleotidase, chronic hepatitis C, disseminated intravascular coagulation syndrome.

For citation: Galeeva N.V., Valeeva I.Kh. Activity an enzyme 5'-nucleotidase in patients with chronic hepatitis C. Therapeutic Archive. 2019; 91 (11): 50–53. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000244

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ПФ – переходная фаза
ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота
ХГС – хронический гепатит С
ЦП – цирроз печени
 Tr – тромбоциты

Физиология гемостаза тесно связана с функцией печени. Нарушение ее функции нередко сопровождается расстройствами гемостаза в виде тромбообразования или геморрагий [1–5]. До сих пор нет единого мнения о патогенезе этих состояний при заболеваниях печени, однако не исключается в таких случаях развитие синдрома диссеминированного внут-

рисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) [5]. Одним из факторов, способствующих возникновению синдрома ДВС, является повышение тромбопластемии, маркером которой служит фермент 5'-нуклеотидаза [2, 6, 7]. Поступая в общий кровоток 5'-нуклеотидаза стимулирует превращение протромбина в тромбин и фибриногена в фиб-

рин [2]. Фермент 5'-нуклеотидаза прочно связан с плазматическими клеточными мембранами. Широкое тканевое распределение способствует его вовлечению в различные физиологические и патологические функции [8]. Физиология 5'-нуклеотидазы связана с высокой экспрессией в эндотелии и образованием внеклеточного аденозина, который через специфические рецепторы опосредует цитозащиту, включая разнообразные механизмы, такие как вазодилатация, подавление воспаления, ингибирование тромбоза и антиадренергический эффект [9]. Тканевый фактор локализуется на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток, ограничивающих внутренние полости (слизистая оболочка кишечника и дыхательных путей) в местах повышенного риска возникновения геморрагий, например, в астроцитах мозга и миоцитах сердца и на наружной клеточной мембране гепатоцитов человека. Он отчетливо выявляется в адвентициальных клетках и перicyтах, окружающих большинство кровеносных сосудов, а также в моноцитах/макрофагах, эндотелиоцитах и тромбоцитах [6, 10]. Синтез тканевого фактора и образование микровезикул могут быть индуцированы эндотоксинами или другими инфекционными агентами, иммунными комплексами, фибронектином, С-реактивным белком, фактором некроза опухоли, гипоксией, инфекцией, замедлением тока крови и др. [11–13]. В то же время экспрессия его может подавляться повышенным уровнем циклического аденозинмонофосфата и некоторыми цитокинами [8, 13, 14]. Поэтому поступление тканевого фактора в кровь и рост активности фермента 5'-нуклеотидазы у больных хроническим гепатитом С (ХГС) в различные периоды болезни будет зависеть от комплекса различных разнонаправленно действующих агентов, их сбалансированности и изменяться в соответствии с развитием патологического процесса во времени. Не вызывает сомнения, что знание этих процессов позволяет выработать адекватную лечебную тактику возникающих нарушений при патологии печени.

Цель исследования: определить активность фермента 5'-нуклеотидазы в зависимости от фаз синдрома ДВС и длительности инфицирования у больных ХГС.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 166 (92 мужчины, 74 женщины) больных ХГС. Исследование выполнено на базе Республиканской клинической инфекционной больницы им. А.Ф. Агафонова г. Казани. Отбор пациентов проводился методом случайной выборки. Обследованы 166 пациентов с ХГС, в том числе 21 с циррозом печени (ЦП) в исходе заболевания. Клинический диагноз устанавливался на основании комплексной оценки, включающей изучение анамнеза, клинической картины, определения биохимических параметров, ультразвуковой характеристики печени, а также выявление методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса. Число тромбоцитов (Tr) определяли на гематологическом анализаторе BC-3000 Plus (Mindray Co. LTD, Китай).

Активность фермента 5'-нуклеотидазы определяли на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории КГМУ по методу Campbell (1962) в модификации Д.М. Зубайрова и И.А. Андрушко (1987), путем гидролиза аденозин-5'-монофосфата при избирательном ингибировании данного

фермента ионами никеля на спектрофотометре СФ-103 (Россия) [15]. Определение 5'-нуклеотидазной активности для оценки уровня тканевого тромбопластина в кровотоке было аргументировано оценкой тромбопластической активности и исследованиями распределения в субклеточных фракциях различных тканей человека 5'-нуклеотидазы, между которыми обнаружена отчетливая положительная корреляция [15, 16].

Полученные данные активности фермента 5'-нуклеотидазы обработаны с помощью программы STATISTICA 10. Для определения нормальности распределения каждой переменной выборочной совокупности использовали критерий Шапиро–Уилка. В нашем случае все рассматриваемые показатели не укладывались в понятие нормального распределения выборочной совокупности, связи с этим для описания выборочного распределения количественных признаков указывали число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q_1 и Q_3) в формате $Me [Q_1-Q_3]$. Для оценки статистической значимости различий между сравниваемыми группами применяли непараметрический статистический метод – критерий Манна–Уитни. Для изучения связи между явлениями использовали непараметрический метод-коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

По мере прогрессирования инфекционного процесса и активности воспаления в ткани печени при ХГС развивается тромбоцитопения, которая является серьезным осложнением ХГС и нередко первым признаком данного заболевания [3, 5]. При хронических заболеваниях печени, в том числе вирусных, изменения уровня Tr встречаются достаточно часто, что позволяет считать этот гематологический феномен одним из важных внепеченочных проявлений болезни [3]. Поскольку тромбоцитарный гемостаз один из обязательных проявлений синдрома ДВС, был выбран патогенетический подход – анализировать изменения активности фермента 5'-нуклеотидазы (повышение уровня которой может быть причиной синдрома ДВС), с учетом хорошо известных степеней данного синдрома [2, 6, 17, 18]. Пациентов условно разделили по фазам, исходя из числа Tr , на 3 группы: I группа – фаза гиперкоагуляции с числом $Tr > 350 \times 10^9/л$ ($n=20$); II группа – переходная фаза (ПФ) между гипер- и гипокоагуляцией, которую удачно называют фазой разнонаправленных сдвигов, число Tr от $350 \times 10^9/л$ до $200 \times 10^9/л$ ($n=59$), и III группа – фаза гипокоагуляции, число $Tr < 200 \times 10^9/л$ ($n=66$), куда вошли в том числе и больные с циррозом печени класса А по Чайлд–Пью ($n=21$) [19]. Важно, что все пациенты в основном госпитальные, т.е. были с обострением заболевания. В результате такого подхода число Tr у пациентов в фазу гиперкоагуляции было статистически значимо выше данных здоровых лиц на 22%; в ПФ снижено на 12%; в фазу гипокоагуляции – на 39,5% и на 69% – при ЦП (см. таблицу).

Выявлена обратная корреляционная связь активности фермента 5'-нуклеотидазы от уровня Tr у пациентов в фазе разнонаправленных сдвигов ($r=-0,496646$, $p<0,05$) и в состоянии гипокоагуляции ($r=-0,591818$, $p<0,01$).

Сведения об авторах:

Валева Илдария Хайрулловна – д.б.н., с.н.с. центральной научно-исследовательской лаб. ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-3707-6511

Контактная информация:

Галева Нелли Васильевна – к.м.н., доцент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «КГМУ» Минздрава России, тел.: 8(843)267-80-99; 8(919)640-16-62; e-mail: Nelli_04@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5080-6529

Активность фермента 5'-нуклеотидазы у здоровых и больных ХГС и ЦП в исходе болезни с разным уровнем тромбоцитов, отражающим фазы синдрома ДВС

Изучаемые группы		Tr, $\times 10^9/\text{л}$	5'-Нуклеотидаза, нкат	
			Me [Q ₁ -Q ₃]	
Здоровые лица (n=47)		1	291 [264-317]	54,2 [35-79]
Фазы ДВС	Гиперкоагуляция Tr >350 $\times 10^9/\text{л}$ (n=20)	2	354 [344-378]	95,3 [83-101]
	ПФ Tr 350-200 $\times 10^9/\text{л}$ (n=59)	3	255 [236-282]	97,7 [90-125]
	Гипокоагуляция Tr <200 $\times 10^9/\text{л}$ (n=66)	4	176 [116-194]	126,0 [100-214]
	ЦП (n=21)	5	91 [68-163]	102,6 [91-193]
<i>p</i>			<i>p</i> ₁₋₂ =0,000	<i>p</i> ₁₋₂ =0,000
Критерий Манна-Уитни			<i>p</i> ₁₋₃ =0,004	<i>p</i> ₁₋₃ =0,000
			<i>p</i> ₁₋₄ =0,000	<i>p</i> ₁₋₄ =0,000
			<i>p</i> ₁₋₅ =0,000	<i>p</i> ₁₋₅ =0,000
			<i>p</i> ₂₋₃ =0,000	<i>p</i> ₂₋₃ =0,917
			<i>p</i> ₂₋₄ =0,000	<i>p</i> ₂₋₄ =0,000
			<i>p</i> ₂₋₅ =0,000	<i>p</i> ₂₋₅ =0,022
			<i>p</i> ₃₋₄ =0,000	<i>p</i> ₃₋₄ =0,000
			<i>p</i> ₃₋₅ =0,000	<i>p</i> ₃₋₅ =0,007
			<i>p</i> ₄₋₅ =0,000	<i>p</i> ₄₋₅ =0,062

Примечание. Me [Q₁-Q₃] – медиана и межквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). *p* – уровни при статистически значимых различиях между группами выделены.

Результаты наших исследований показали, что уровень активности 5'-нуклеотидазы был достоверно выше (*p*=0,000) во всех рассматриваемых группах в сравнении с данными здоровых лиц (см. таблицу). Наибольшая активность зарегистрирована у пациентов с более низким числом Tr относительно других изучаемых групп (см. таблицу). Показатели активности маркерного фермента 5'-нуклеотидазы в фазах гипокоагуляции и ЦП были статистически значимо выше относительно ПФ и гиперкоагуляции соответственно на 29, 32 и 5, 8%.

Инфекционный процесс ХГС растянут во времени и для него характерна скупость клинических проявлений. В связи с этим сложно давать в целом (для 10–15 лет) характеристику изменения гемостаза. Картина становится определенной только на стадии развития ЦП, когда анатомические изменения в печени более выражены. С длительностью пребывания вируса гепатита С в организме инфицированного прослеживался и рост уровня активности 5'-нуклеотидазы.

Показатели 5'-нуклеотидазы достоверно были выше у пациентов на сроках болезни 11–15 лет и 16–25 лет по сравнению с периодом до 5 лет соответственно на 29,1%, *p*=0,032; 63,2%, *p*=0,000. Достоверная разница наблюдалась между интервалами 6–10 и 16–25 лет на 43,5%, *p*=0,005.

У больных ХГС уровень фермента 5'-нуклеотидазы достигал высоких концентраций в сыворотке крови, что может свидетельствовать о чрезмерном повреждении сосудистой стенки и длительно существующей тромбоцитопении, ко-

торая является серьезным осложнением гепатита и нередко первым признаком данного заболевания [5, 10, 20, 21].

В условиях поступления в кровоток в большом количестве фрагментов мембранных структур (липопротеиновых комплексов, состоявших из фосфолипидов и апопротеина III) возникает опасность активации процесса свертывания крови как по внешнему, так и по внутреннему пути, а сцепленные с ними ферменты оказываются индикаторами присутствия в крови как самого фактора III (тканевого тромбопластина), так и его гемокоагуляционной активности [16].

Заключение

Повышенная активность фермента, маркера тромбопластина в сыворотке крови, особенно в состоянии гипокоагуляции свидетельствует об интенсивности протекающих в организме деструктивных процессов, разрушающих клетку, ткани и возросшую вероятность микротромбирования сосудов внутренних органов. Изменение уровня тканевого тромбопластина тесно связано с развитием патологического процесса во времени, следовательно, и с фазами ДВС-синдрома.

Таким образом, для больных ХГС характерно повышение активности фермента 5'-нуклеотидазы, особенно выраженное в фазу гипокоагуляции. Активность фермента 5'-нуклеотидазы зависит от сроков инфицирования вирусом гепатита С.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Билалова А.Р., Макашова В.В., Алешина Н.И. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. *Инфекционные болезни*. 2015;13(3):37-45 [Bilalova AR, Makashova VV, Astrina OS, Aleshina NI. Features of hemostatic system in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Infekcionnye bolezni*. 2015; 13(3):37-45 (In Russ.)].
- Рупасова А.Р., Сорокина А.Ю. Вирусные гепатиты. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;4:317-20 [Rupasova AR, Sorokina AYU. Viral hepatitis. *Mezhdunarodnyj studencheskiy nauchnyj vestnik*. 2018;4:317-20 (In Russ.)]. <http://eduherald.ru/ru/article/view?id=18524>
- Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Прогностическое значение показателей гемостаза при заболеваниях печени. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016;67(3):462-4 [Shklyayev AE, Malahova IG. Prognostic value of hemostatic parameters in liver diseases. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2016;67(3):462-4 (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-469-4 73
- Шишло Л.М., Прохорова В.И., Зайцев Л.А. Особенности гемостаза при первичном раке печени. *Онкологический журнал*. 2017;11(3):78-85 [Shishlo LM, Prohorova VI, Zajcev LA. Features of hemostasis in primary liver cancer. *Onkologicheskij zhurnal*. 2017;11(3):78-85 (In Russ.)].

5. Ягода А.В., Корой П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ). Ставрополь: СтГМА, 2008. [Yagoda AV, Koroy PV. Liver diseases and platelet function (clinical and pathogenetic analysis). Stavropol: StGMA, 2008 (In Russ.).]
6. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000 [Zubairov DM. Molecular basis of blood clotting and thrombosis. Kazan': Fehn, 2000 (In Russ.).]
7. Santucci RA, Erlich J, Labriola J, Wilson M, Kao KJ, Kickler TS, Spillert C. Measurement of tissue factor activity in whole blood. *Thromb Haemost.* 2000;83:445-54.
8. Tozzi MG, Pesi R, Allegrini S. On the physiological role of cytosolic 5'-nucleotidase II (CN-II): pathological and therapeutic implications. *Cur Med Chem.* 2013;34(20):4285-91.
9. Zukowska P, Kutryb-Zajac B, Toczek M, Smolenski RT, Slominska EM. The role of ecto-5'-nucleotidase in endothelial dysfunction and vascular pathologies. *Pharmacological reports.* 2015;67(4):675-78. doi:10.1016/j.pharep.2015.05.002, PMID 26321267
10. Щекотов А.П. Маркеры поражения эндотелия и агрегации тромбоцитов при хронических гепатитах и циррозе печени. *Клиницист.* 2012;1:31-5 [Shchekotov AP. Markers of endothelial lesions and platelet aggregation in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Klinicist.* 2012;1:31-5 (In Russ.).]
11. Bajaj MS, Ghosh M, Bajaj SP. Fibronectinadherent monocytes express tissue factor and tissue factor pathway inhibitor whereas endotoxin-stimulated monocytes primarily express tissue factor: physiologic and pathologic implications. *J Thromb Haemost.* 2007;5:1493-6.
12. Левитан Б.Н. Связь концентраций антиэндоксинных антител и фактор некроза опухоли с патологией гемостаза и фибринолиза при хронических гепатитах и циррозах печени. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2017;72(4):70-4 [Levitan BN. Association of antiendotoxin antibody concentrations and tumor necrosis factor with hemostasis and fibrinolysis pathology in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2017;72(4):70-4 (In Russ.).] doi:10.25555/THR.2017.4.0813
13. Вебер В.Р., Фишман Б.Б., Куликов В.Е., Хапман М.Э., Тонеева М.А., Николаева К.В. и др. Варианты ассоциаций клинико-биологических показателей и цитокинов крови при циррозах печени. *ВИЧ – инфекция и иммуносупрессия.* 2018;10(1):47-53 [Veber VR, Fishman BB, Kulikov VE, Harman ME, Toneeva MA, Nikolaeva KV, et al. Variants of associations of clinical and biological parameters and blood cytokines in liver cirrhosis. *VICH – infekciya i immunosupressiya.* 2018; 10(1):47-53 (In Russ.).] doi: 10.22328/2077-9828-2018-10-1-47-53
14. Ernoffsson M, Tenno T, Siegbahn A. Inhibition of tissue factor surface expression in human peripheral blood monocytes exposed to cytokines. *Br J Haematol.* 1996;95:249-57.
15. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А. Способ оценки тромбопластемии по определению активности маркерного фермента 5'-нуклеотидазы. Методические рекомендации. Казань, 1987 [Zubairov DM, Andryushko IA. Sposob ocenki tromboplastinemii po opredeleniyu aktivnosti markernogo fermenta 5'-nukleotidazy. Met. rekom. Kazan', 1987 (In Russ.).]
16. Старикова М.А., Сидоркин В.Г., Сидоркина А.Н., Стрелкова И.Г. Активность 5'-нуклеотидазы и щелочной фосфатазы крови в динамике ожоговой болезни. *Казанский медицинский журнал.* 2009;90(5):691-5 [Starikova MA, Sidorkin VG, Sidorkina AN, Strelkova IG. Activity of 5'-nucleotidase and alkaline phosphatase of blood in the dynamics of burn disease. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2009;90(5):691-5 (In Russ.).]
17. Santucci RA, Erlich J, Labriola J, Wilson M, Kao KJ, Kickler TS, Spillert C. Measurement of tissue factor activity in whole blood. *Thromb Haemost.* 2000;83:445-54.
18. Морозов В.Н., Гладких П.Г., Хадарцева К.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2016;1:8-4 [Morozov VN, Gladkih PG, Hadarceva KA. Disseminated intravascular coagulation (literature review). *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Ehlektronnoe izdanie.* 2016;1:8-4 (In Russ.).] doi: 10.12737/18605
19. Малеев В.В., Полякова А.М., Кравченко А.В. Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях. М.: Де-Ново, 2005 [Maleev VV, Polyakova AM, Kravchenko AV. Hemostatic disorders in infectious diseases. Moscow: De-Novo, 2005 (In Russ.).]
20. Гуляева И.Л., Пестренин Л.Д., Логунов А.В., Булатова И.А. Патология гемостаза и эндотелиальная дисфункция при гепатите В: современное состояние вопроса. *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2017;72(4):14-9 [Gulyaeva IL, Pestrenin LD, Logunov AV, Bulatova IA. Pathology of hemostasis and endothelial dysfunction in hepatitis B: current status. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2017;72(4):14-9 (In Russ.).] doi: 10.25555/THR2017.4.0804
21. Куртов И.В., Давыдкин И.Л., Хаертдинов Р.К., Косяков Ю.А., Нязямова А.Р., Берман Ю.О. Нарушение гемостаза у больных хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии (HCV), осложненных тромбоцитопенией. *Вестник РУДН, серия Медицина.* 2010;3:139-41 [Kurtov IV, Davydkin IL, Haertdinov RK, Kosyakov YuA, Nizyamova AR, Berman YuO. Hemostatic disorders in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis of viral etiology (HCV), complicated by thrombocytopenia. *Vestnik RUDN seriya Medicina.* 2010; 3:139-41 (In Russ.).]

Поступила 06.02.2019