

Zaburzenia hemostazy w niewydolności wątroby

Haemostasis in liver insufficiency

Maria M. Jeleńska

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Naczyniowej i Transplantacyjnej WUM,
Warszawa

Summary: In liver insufficiency, pro- and anticoagulant mechanisms of hemostasis are impaired. An overview of coagulation disorders in patients with liver disease and the limitations of currently available diagnostic methods are presented. Patients with liver insufficiency may be asymptomatic as long as the equilibrium between pro- and anticoagulant mechanisms is maintained. However, loss of this unstable equilibrium predisposes to bleeding or thrombotic complications.

Słowa kluczowe: hemostaza • niewydolność wątroby • krwawienia • zakrzepica

Key words: hemostasis • liver insufficiency • bleeding • thrombosis

Adres do korespondencji: Maria M. Jeleńska, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej Naczyniowej i Transplantacyjnej WUM, ul Banacha 1a, 02-097 Warszawa, Polska, e-mail: mariamagdalenaj@poczta.onet.pl

Wstęp

Według współczesnej definicji *hemostaza* to zespół procesów fizjologicznych zapewniających nie tylko zatrzymanie krwawienia po przerwaniu ciągłości ściany naczyń krwionośnych, ale również płynność krwi krążącej. Hemostaza pierwotna to powstanie w ciągu kilku sekund w miejscu uszkodzenia ściany naczyniowej czopu płytkowego hamującego krwawienie. Hemostaza wtórna to generacja ostatniego enzymu kaskady krzepnięcia – trombiny, która przekształca fibrynogen w nierozpuszczalną sieć fibryny, oplatającą wcześniej powstały czop płytkowy. Przez stulecia uważano wątrobę za główne miejsce syntezy białek, ważnych dla procesu powstawania skrzepiny. Jednakże dopiero po identyfikacji i wyjaśnieniu funkcji poszczególnych czynników krzepnięcia (w pierwszej połowie XX wieku), oraz inhibitorów krzepnięcia (w końcu XX wieku) możliwe było pełne zrozumienie roli wątroby w procesie hemostazy.

Wątroba odgrywa kluczową rolę w procesie hemostazy ponieważ odpowiada za:

- syntezę wszystkich czynników krzepnięcia (za wyjątkiem czynnika von Willebranda);
- syntezę inhibitorów krzepnięcia: antytrombiny, białka C, białka S;
- syntezę większości składników układu fibrynolitycznego: plazminogenu, α_2 -antyplazminy, aktywowanego przez trombinę inhibitora fibrynolizy (TAFI);
- syntezę metaloproteazy ADAMTS13 odpowiedzialnej za rozszczepianie w krążeniu bardzo dużych multimerów czynnika von Willebranda do mniej aktywnych, mniejszych multimerów;
- usuwanie z krążenia zaktywowanych czynników krzepnięcia, kompleksów enzym-inhibitor, aktywatorów plazmino-

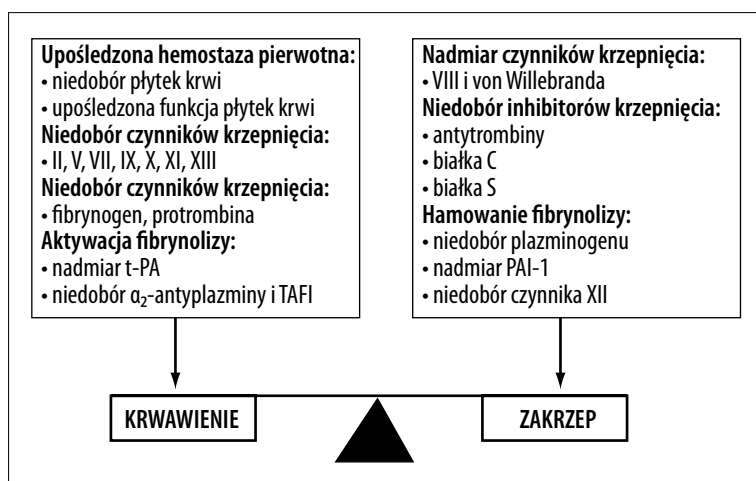
genu, oraz produktów degradacji fibryny tzw. klirens wątrobowy.

Patofizjologia zaburzeń hemostazy w niewydolności wątroby

Zadziwiające jest, że pacjenci z przewlekłą niewydolnością wątroby mogą zachować sprawną hemostazę nawet tracąc około 80% lub więcej czynnej tkanki wątrobowej [1]. Dzieje się tak ponieważ u tych chorych zmniejszone stężenie czynników prokoagulacyjnych jest kompensowane przez zmniejszone stężenie czynników antykoagulacyjnych [2,3]. Defekty funkcji płytek i małopłytkowość są równoważone przez znacznie zwiększone stężenie czynnika von Willebranda (vWF), zaś zmniejszone stężenie czynników krzepnięcia i aktywacja fibrynolizy są równoważone przez również zmniejszone stężenie inhibitorów krzepnięcia oraz hamowanie fibrynolizy. Wszystko to sprawia, że równowaga pomiędzy mechanizmami sprzyjającymi i zapobiegającymi krzepnięciu zostaje zachowana, aczkolwiek na znacznie niższym, niż u ludzi zdrowych, poziomie poszczególnych składowych układu hemostazy (Rycina 1).

Zachwiania równowagi w układzie hemostazy u chorych z niewydolnością wątroby częściej prowadzą do łagodnej skazy krwotocznej (siniaczeń, wybroczyn, krwawień z nosa i po ekstrakcji zębów) oraz nadmiernych krwawień w trakcie zabiegów operacyjnych, a rzadziej do incydentów zakrzepowych [1–7]. Ryzyko krwawień u tych chorych jest dodatkowo zwiększone w razie współwystępowania niewydolności nerek, niedokrwistości i wrodzonych niedoborów czynników krzepnięcia [3,4]. Jednak duże zagrażające życiu krwotoki z pękniętych żyłaków przełyku lub nadżerek i owrzodzeń błony





Rycina 1. Hemostaza w niewydolności wątroby. Tkankowy aktywator plazminogenu (t-PA); inhibitor fibrynolizy aktywowany przez trombinę (TAFI); inhibitor 1 aktywatora plazminogenu (PAI-1).

śluzowej przewodu pokarmowego, spowodowane są głównie anomaliami ściany naczyniowej i nadciśnieniem wrotnym, a nie zaburzeniami hemostazy [3,4].

Ostatnio wykazano, że u chorych z marskością wątroby krwawieniom żołądkowo-jelitowym towarzyszy w około 35–66% przypadków infekcja bakteryjna [8], która wywołuje uwalnianie do krążenia drobnocząsteczkowych endogennych heparynoidów. Zostało to udokumentowane zapisem tromboelastografu (TEG) wykonanym w obecności heparynazy – enzymu degradującego heparynoidy [9]. Można przypuszczać, że u tych chorych obecność endogennych heparynoidów upośledzających krzepnięcie krwi jest dodatkowym czynnikiem ryzyka krwawień z żyłaków przełyku [9,10].

Zakrzepicę żył głębokich kończyn dolnych udokumentowano u około 1 na 200 pacjentów z marskością wątroby [5], a zagrożenie incydentami zakrzepowymi u tych chorych jest zwiększone w obecności przeciwciał antyfosfolipidowych, wrodzonej trombofilii, posocznicy [4,6,11–14]. Ostatnio Lemura i wsp. [5] wykazali zmniejszoną aktywność metaloproteazy ADAMTS13 w osoczu pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby [15]. Syntetyzowana wyłącznie w komórkach gwiaździstych wątroby – ADAMTS13 trawi w krążeniu bardzo duże multimery vWF do mniejszych, mniej aktywnych w hemostazie multimerów. Multimery vWF odgrywają kluczową rolę w hemostazie pierwotnej gdyż wiążą płytki krwi do miejsca uszkodzenia ściany naczyniowej. Działanie ADAMTS13 zapobiega hyperagragacji płytek i tworzeniu zakrzepów. U chorych z zaawansowaną marskością wątroby niedobór ADAMTS13 skutkujący obecnością bardzo dużych multimerów vWF w krążeniu i koreluje ze zmniejszoną liczbą płytek krwi. Przypuszczalnie zależność ta wynika z tworzenia mikrozakrzepów ze zwiększonym udziałem płytek krwi. W badaniach autopsyjnych mikrozakrzepy stwierdzano w jednym lub więcej narządów u około 50% pacjentów z marskością wątroby [15].

W marskości wątroby zakrzepica żyły wrotnej często pozostaje nierozpoznana z powodu braku objawów [13], ale przy pomocy badań obrazowych wykryto ją u 24% pacjentów [16]. Jej wykluczenie jest możliwe przez stwierdzenie prawidłowego stężenia D-dimeru w osoczu pacjenta [16].

Współwystępowanie krwawień i zakrzepicy żyły wrotnej u chorych z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym jest niezwykle trudne w leczeniu i stanowi zagrożenie życia [13].

Schorzenia mięszu wątroby zazwyczaj wiążą się z większymi zaburzeniami krzepnięcia niż pozawątrobowe choroby zamykające drogi żółciowe, gdyż częściej towarzyszy im głęboki niedobór czynników i inhibitorów krzepnięcia, trombocytopenia, oraz aktywacja fibrynolizy [1,3,17]. W miarę nasilania się niewydolności wątroby obserwuje się:

1. zmniejszenie liczby płytek krwi i upośledzenie ich funkcji;
2. niedobór osoczkowych czynników krzepnięcia;
3. syntezę nieprawidłowych czynników krzepnięcia;
4. niedobór inhibitorów krzepnięcia;
5. aktywację fibrynolizy;
6. wyrównany, bezobjawowy proces rozsianego, śródnaczyniowego krzepnięcia krwi (DIC).

Ad. 1. Zmniejszenie liczby płytek krwi i upośledzenie ich funkcji

Małopłytkowość u chorych z niewydolnością wątroby [3,4,18] może wynikać z:

- magazynowania płytek (w przebiegu nadciśnienia wrotnego) w powiększonej śledzionie; taka sekwestracja nazywana jest hipersplenizmem;
- zmniejszonego tworzenia płytek (niedobór trombopoetyny);
- skróconego czasu życia płytek (toksyczny efekt etanolu, obecność przeciwciał przeciwplatek);
- zużycia w procesie DIC;
- niedoboru metaloproteazy ADAMTS13 powodujący obecność w krążeniu bardzo dużych multimerów vWF o zwiększonym powinowactwie do płytek krwi.

U zdrowej osoby około 30% płytek krwi jest magazynowanych w śledzionie, podczas gdy u pacjentów z marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym w powiększonej śledzionie może być zmagazynowanych 50 do 90% płytek. Przy zwiększonym zapotrzebowaniu np. w przypadku krwotoku, płytki te są uwalniane do krążenia i biorą udział w hemostazie [19]. Łagodna do umiarkowanej małopłytkowość towarzysząca niewydolności wątroby bez nadciśnienia wrotnego, nie ma znaczenia klinicznego [3], gdyż niedobór płytek jest kompensowany zwiększonym w krążeniu stężeniem czynnika von Willebranda, ułatwiającego ich wiązanie do miejsca uszkodzenia ściany naczyniowej [20].

U chorych z poalkoholową marskością wątroby i nadciśnieniem wrotnym małopłytkowość może być dodatkowo nasi-

lona przez upośledzenie trombopoety i przez bezpośredni toksyczny wpływ alkoholu na płytki krwi, powodujący skrócenie czasu ich życia [21]. Przy długotrwałym nadużywaniu alkoholu małopłytkowość towarzyszy zmniejszone tworzenie erytrocytów i leukocytów z powodu niedoboru folianów [5].

Podczas ostrego wirusowego zapalenia wątroby łagodna trombocytopenia może wystąpić u około 50% chorych. Małopłytkowość u tych chorych wynika głównie z upośledzonego tworzenia płytek w zaatakowanych przez wirusy megakariocytach, a przyczynia się do niej zastoinowa splenomegalia. Liczba płytek krwi zazwyczaj wraca do normy po wycofaniu się objawów choroby [18,22], ale u niektórych chorych może wystąpić głęboka małopłytkowość w kilka tygodni do kilku miesięcy po ostrym zapaleniu wątroby (wywołanym przez wirusy typu A, B i C) jako efekt uszkodzenia komórek macierzystych szpiku kostnego przez wirus i pojawienie się aplastycznej anemii [23]. W przebiegu ciężkiej niewydolności wątroby dodatkową przyczyną małopłytkowości może być zużycie płytek w procesie rozsianego, śródnaczyniowego krzepnięcia krwi (DIC) [7].

W przewlekłym wirusowym zapaleniu wątroby małopłytkowość występuje rzadko. Wyjątek stanowią pacjenci zainfekowani wirusem typu C, u których może dojść do niszczenia płytek w procesie immunologicznym [18].

Niewydolności wątroby towarzyszą zaburzenia funkcji płytek krwi [3]. Liman i wsp. [24] oceniali adhezję płytek krwi do kolagenu lub fibrynogenu w warunkach przepływu u pacjentów z marskością wątroby o różnej etiologii. Po wystandaryzowaniu hematokrytu i liczby płytek autorzy ci nie wykryli różnic pomiędzy grupą badaną a kontrolną, co w ich opinii wskazuje, że defekty funkcji płytek krwi u chorych z marskością wątroby nie mają znaczenia w fizjologicznych warunkach przepływu. Zdaniem tych autorów do zaburzenia funkcji płytek *in vivo* może przyczyniać się współistnienie niskiego hematokrytu i małej liczby płytek, a wyrównanie anemii u chorych z marskością wątroby może usprawnić hemostazę, tak jak to opisywano u chorych z niewydolnością nerek.

Ad. 2. Niedobór osoczowych czynników krzepnięcia

Zarówno w ostrej jak i przewlekłej niewydolności wątroby dochodzi do niedoboru wszystkich czynników krzepnięcia niezbędnych do generacji fibryny, z wyjątkiem czynnika VIII, oraz ważnego dla hemostazy pierwotnej vWF [2,4,20,22]. Czynniki VIII i vWF jest syntetyzowany częściowo zaś vWF całkowicie poza wątrobą a obydwa należą do białek tzw. „ostrej fazy”.

Badania Palestera-Chlebowczyk obejmujące 142 chorych nie wykazały uchwytnej zależności pomiędzy etiologią marskości wątroby a rodzajem zaburzeń krzepnięcia krwi i stopniem ich nasilenia [25]. Najczęściej stwierdzane odchylenia od normy w grupie badanej to przedłużenie czasu protrombinowego i zmniejszona aktywność czynników krzepnięcia (II, V, VII i X). Najrzadziej u tych chorych był wykrywany niedobór kolejnego białka tzw. „ostrej fazy”- fibrynogenu. Synteza fibrynogenu w odpowiedzi na stan zapalny może być zwiększona nawet ośmiokrotnie i zapewne dlatego stężenie fibrynogenu w osoczu chorych z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby, ale przebiegającym bez jej niewydolności, znacznie przekracza normę [22].

U chorych z cholestazą pozawątrobową lub wewnątrzwątrobowym zamknięciem dróg żółciowych w przebiegu choroby miąższowej występuje niedobór tzw. czynników zespołu protrombiny (II, VII, IX i X), spowodowany głównie upośledzoną absorpcją witaminy K, której wchłanianie z przewodu pokarmowego wymaga obecności żółci. Przy niedoborze witaminy K nie powstają karboksylowane, aktywne biologicznie, postacie wspomnianych czynników [1,18,22]. Parenteralne podanie witaminy K szybko powoduje zwiększenie zawartości czynników zespołu protrombiny u tych chorych w przeciwieństwie do pacjentów z marskością wątroby. Zjawisko to jest wykorzystywane w diagnostyce różnicowej chorób wątroby i dróg żółciowych [25].

U chorych z cholestazą poza- i wewnątrzwątrobową zawartość czynników krzepnięcia niezależnych od witaminy K jest w normie, a co dziwnejsze czasem nawet zwiększona, aż do momentu wystąpienia marskości wątroby [18,22]. Stan ten może wynikać z pobudzenia przez cholestazę syntezy tych czynników krzepnięcia [25,26].

Ad. 3. Synteza nieprawidłowych czynników krzepnięcia

Zaburzenia syntezy fibrynogenu, polegające na tworzeniu nieprawidłowych cząsteczek fibrynogenu (tzw. dysfibrynogenemia) zachodzi u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby, ostrą niewydolnością wątroby, marskością wątroby i w pierwotnych nowotworach wątroby, natomiast rzadko w żółtacze mechanicznej [18]. W dysfibrynogenemii cząsteczki fibrynogenu zawierają w łańcuchach beta i gamma nadmiar reszt kwasu sialowego, co jest przyczyną zwolnionej polimeryzacji monomerów fibryny i tworzenia skrzepu fibryny. Defekt ten w badaniach laboratoryjnych powoduje wydłużenie czasu trombinowego i reptylazowego. Izolowana dysfibrynogenemia nie zwiększa ryzyka nadmiernych krwawień [1], ale u chorych z upośledzoną hemostazą w przebiegu niewydolności wątroby może być dodatkowym czynnikiem ryzyka predysponującym do krwawień z żyłaków przełyku i dna żołądka [22].

Synteza nieprawidłowych cząsteczek protrombiny została opisana u chorych z marskością wątroby, ostrym zapaleniem wątroby, oraz rakiem wątrobowokomórkowym [1,7]. Jest ona spowodowana niepełną karboksylacją reszt kwasu glutaminowego w cząsteczkach protrombiny w obecności witaminy K (wykrywaną u 91% chorych z rakiem wątrobowokomórkowym) i nie prowadzi do zwiększonego ryzyka krwawień [1].

Ad. 4. Niedobór inhibitorów krzepnięcia

Zmniejszone stężenie antytrombiny, białka C i białka S w krwi chorych z marskością wątroby jest spowodowane głównie ich upośledzoną syntezą [18]. Natomiast pobudzenie syntezy antytrombiny, opisano u chorych z zastoinową żółtaczką, pierwotną marskością żółciową i nowotworem wątroby [22].

Ad. 5. Aktywacja fibrynolizy

Białka układu fibrynolitycznego (z wyjątkiem tkankowego aktywatora plazminogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu) są syntetyzowane w wątrobie, co tłumaczy ich niedobór przy jej niewydolności. Nadmierna aktywacja fibrynolizy występuje niezależnie od etiologii u około 30% chorych z marskością wątroby [25,27] i predysponuje do krwawień



śluzówkowych [18]. Aktywacja ta spowodowana jest znacznie zwiększonym w osoczu stężeniem tkankowego aktywatora fibrylizacji (t-PA), w porównaniu do inhibitora fibrylizacji PAI-1, na skutek nasilonego jego uwalniania ze śródbłonka, oraz upośledzonego klirensu [2,17]. Dodatkowo, aktywacji fibrylizacji może sprzyjać znacznie zmniejszona generacja drugiego inhibitora fibrylizacji aktywowanego przez trombinę (TAFI), wykryta ostatnio u chorych z poalkoholową i pozapalną marskością wątroby [28].

Według niektórych autorów właśnie nadmierna aktywacja fibrylizacji, przy głębokim niedoborze osoczowych czynników krzepnięcia, powoduje zwiększone ryzyko krwawień okołoperacyjnych u chorych z niewydolnością wątroby [17,18,25].

Ad. 6. Rozsiane krzepnięcie śródnacyniowe (DIC)

Niewydolność wątroby bardzo rzadko jest przyczyną klinicznie jawnego DIC, ale bezobjawowa, wyrównana postać tego zespołu obecna jest często u pacjentów z przewlekłym zapaleniem lub marskością wątroby [1,18]. W sytuacjach predysponujących do aktywacji krzepnięcia (np. posocznica, przeszczep wątroby szczególnie w fazie ahepatycznej przy spadku ciśnienia i kwasicy) ryzyko pełnoobjawowego zespołu DIC u pacjentów z niewydolnością wątroby znacznie się zwiększa [18,29].

Laboratoryjna ocena zaburzeń hemostazy w niewydolności wątroby

Często zdarza się, że wykrycie wydłużenia jednego lub dwóch zbiorczych czasów krzepnięcia (protrombinowego i kaolino-kefalinowego) oznaczanych przed zabiegiem chirurgicznym, prowadzi do rozpoznania zaawansowanej niewydolności wątroby [1]. Czas te prawidłowe we wczesnym okresie choroby w miarę jej postępu ulegają wydłużeniu. Szczególnie wydłużenie czasu protrombinowego (PT) dobrze odzwierciedla stopień uszkodzenia wątroby [25,30]. Dlatego też jednym z parametrów branych pod uwagę w ocenie krańcowej niewydolności wątroby, według modelu MELD (*model for end-stage-liver-disease*) wykorzystywanego przy ustalaniu stopnia pilności przeszczepienia (po uwzględnieniu innych klasyfikacji) i pomocnego w tworzeniu obiektywnego systemu alokacji narządów, jest czas protrombinowy. Czas ten wyrażany jest jako międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR). Ostatnio wykazano, że wartości INR oznaczone u chorych z marskością wątroby za pomocą kilku handlowych preparatów tromboplastyn znacznie różnią się między

sobą [31,32]. U chorych z marskością wątroby charakter niedoboru czynników krzepnięcia jest inny (niedobór czynników: II, V, VII i X, oraz fibrynogenu) niż u chorych leczonych doustnymi antagonistami (DA) witaminy K (niedobór czynników: II, X i VII) [31,32]. Dlatego też, system INR opracowany dla laboratoryjnej kontroli leczenia przeciwzakrzepowego DA oraz oceny ryzyka krwawień u tych chorych [30], nie sprawdza się u pacjentów z marskością wątroby. Dla otrzymania powtarzalnych wartości INR u chorych z marskością wątroby należy zatem wprowadzić oddzielną kalibrację tromboplastyn, która powinna być wykonana na osoczu chorych z marskością wątroby, a nie jak dotychczas, na osoczu pacjentów leczonych DA.

Pomiary zbiorczych czasów krzepnięcia: PT i kaolino-kefalinowego (APTT), są tanie i proste w wykonaniu, ale oceniają tylko sprawność kaskady krzepnięcia. Na czasy te nie mają wpływu usunięte z osocza płytki i inne komórki krwi, zaburzenia funkcji śródbłonka, niedobory inhibitorów krzepnięcia ani zaburzenia w układzie fibrynolitycznym (za wyjątkiem bardzo nasilonej aktywacji fibrylizacji, podczas której może dojść do trawienia czynników krzepnięcia). Dlatego, nie powinien dziwić fakt, że przedłużone przedoperacyjne czasy krzepnięcia krwi, które oceniają tylko wycinek hemostazy, słabo korelują z krwawieniami okołoperacyjnymi u chorych z niewydolnością wątroby [31,33], natomiast skrócone czasy krzepnięcia wcale nie świadczą o prozakrzepowych predyspozycjach pacjenta i często wynikają z błędów pobrania i przechowywania krwi.

Czas krwawienia oraz czas okluzji, oznaczany w analizatorze funkcji płytek PFA-100, to testy oceniające tylko sprawność hemostazy pierwotnej. Istnieją wątpliwości co do ich przydatności w ocenie ryzyka krwawień u chorych z niewydolnością wątroby [4].

W chwili obecnej nie ma dostępnego globalnego testu laboratoryjnego oceniającego sprawność całej hemostazy i pozwalającego na wyróżnienie spośród pacjentów z niewydolnością wątroby chorych o zwiększonym ryzyku krwawień okołoperacyjnych [3,30,33]. W aspekcie tym oceniane są test generacji trombiny (w obecności trombomoduliny) [34], oraz tromboelastografia [35]. Jednak w opinii autora nawet na podstawie wyników globalnego testu oceniającego hemostazę, nie można całkowicie wykluczyć wystąpienia krwawień okołoperacyjnych, ponieważ sam zabieg operacyjny, czy nawet obecna infekcja bakteryjna, mogą zachwiać mało stabilną równowagę w układzie hemostazy tych chorych i przechylić ją w kierunku skazy krwotocznej.

Piśmiennictwo:

1. Ragni MV: Liver disease, organ transplantation, and hemostasis. W: Consultative hemostasis and thrombosis (red. Kitchens CS, Alving BM, Kessler CS). Elsevier Science, USA, 2002; 481-91
2. Lisman T, Leebeek FWG: Hemostatic alterations in liver disease: a review on pathophysiology, clinical consequences, and treatment. *Dig Surg*, 2007; 24(4): 250-58
3. Lisman T, Caldwell SH, Leebeek FWG, Portes RJ: Hemostasis in chronic liver disease. *J Thromb Haemost*, 2006; 4(4): 717-20
4. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T i wsp: Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology*, 2006; 44(4): 1039-46
5. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP i wsp: Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol*, 2006; 101(7): 1524-28
6. Webster GJM, Burroughs AK, Riordan SM: Review article: portal vein thrombosis - new insight into aetiology and management. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005; 21(1): 1-9
7. Rodgers GM: Acquired coagulation disorders. Liver disease. W: *Wintrobe's clinical hematology* (red. Greer JP, Foerster J, Lukens JN i wsp.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004
8. Husova L, Husa P, Senkyrik M i wsp: Bacterial infection and acute bleeding from upper gastrointestinal tract in patients with liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*, 2005; 52(65): 1488-90
9. Montalo P, Vlachogiannakos J, Coc DJ i wsp: Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol*, 2002; 37(4): 463-70
10. Senzolo M, Coppell J, Cholangitis E i wsp: The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coag Fibrinol*, 2007; 18(3): 227-36

11. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA i wsp: Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*, 2000; 31(2): 345–48
12. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M i wsp: Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection). *Clin Infect Dis*, 2004; 38(7): 1009–16
13. Violi F: How to concile bleeding and thrombotic tendency in liver cirrhosis. *J Thromb Haemost*, 2006; 4(9): 721–23
14. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W: Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 2008; 99(4): 675–82
15. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M i wsp: Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost*, 2008; 99(6): 1019–29
16. Fimognari FL, De Santis A, Piccheri C i wsp: Evaluation of D-dimer and factor VIII in cirrhotic patients with asymptomatic portal venous thrombosis. *J Lab Clin Med*, 2005; 146(4): 238–43
17. Segal H, Cottam S, Potter D, Hunt BJ: Coagulation and fibrinolysis in primary biliary cirrhosis compared with other liver disease and during orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1997; 25(3): 683–88
18. Eby CS, Joint JH: Hemostatic abnormalities in liver disease. W: Hemostasis and thrombosis. Basic principle and practice (red. Colman RW, Clowes AW, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006; 1025–33
19. Aster RH: Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of “hypersplenic” thrombocytopenia. *J Clin Invest*, 1966; 45(5): 645–57
20. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J i wsp: Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*, 2006; 44(1): 53–61
21. Cowan DH: Effect of alcoholism on hemostasis. *Semin Hematol*, 1989; 17(2): 137–47
22. Carr JM: Hemostatic disorders in liver disease. W: Diseases of the liver (red. Schiff L, Schiff ER). JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993; 1061–76
23. Baranski B, Young N: Hematologic consequences of viral infection. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1987; 1(2): 167–83
24. Lisman T, Adelmeijer J, DeGroot PG i wsp: No evidence for an intrinsic platelet defect in patients with liver cirrhosis – studies under flow conditions. *J Thromb Haemost*, 2006; 4(9): 2070–72
25. Palester-Chlebowski M: Zaburzenia hemostazy w przebiegu marskości wątroby. Praca habilitacyjna. Wyd. AM, Warszawa, 1986
26. Cederblad G, Korsan-Bengtson K, Olsson R: Observations of increased levels of blood coagulation factors and other plasma proteins in cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 1976; 11(4): 391–96
27. Hu K-Q, Yu AS, Tiyyagura L i wsp: Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit. *Am J Gastroenterol*, 2001; 96(5): 1581–86
28. Colucci M, Binetti BM, Branca MG i wsp: Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis. *Hepatology*, 2003; 38(1): 230–37
29. Carr JM: Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology*, 1989; 10(1): 103–10
30. Reverter JC: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? Yes. *J Thromb Haemostas*, 2006; 4(4): 717–20
31. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M i wsp: Review article: the prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 26(2): 141–48
32. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M i wsp: The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR/liver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology*, 2007; 46(2): 520–27
33. Mannucci PM: Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No. *J Thromb Haemostas*, 2006; 4(4): 721–23
34. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V i wsp: Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology*, 2006; 44(2): 440–45
35. Mancuso A, Fung K, Cox D i wsp: Assessment of blood coagulation in severe liver disease using thromboelastography: use of citrate storage versus native blood. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2003; 14(2): 211–16

