



А.С. Тугушев¹, А.А. Кремзер¹, В.В. Избицкий¹, И.Г. Нечепуренко², Л.В. Панченко²

ОЦЕНКА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

¹Запорожский государственный медицинский университет,

²4-я Запорожская центральная клиническая больница

Ключові слова: цирроз печінки, гемостаз, коагулопатія, тромбоз.

Ключевые слова: цирроз печени, гемостаз, коагулопатия, тромбоз.

Key words: liver cirrhosis, hemostasis, coagulopathy, thrombosis.

Подано оцінку змінам різних ланок гемостазу при цирозі печінки; показано наявність стану тромбофілії у хворих з компенсованим перебігом цирозу печінки й синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, що є причиною геморагічного синдрому.

Дана оцінка зміненням різних звеньїв гемостазу при циррозе печени; показано наличие состояния тромбофилии у больных с компенсированным течением цирроза печени и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у пациентов с декомпенсированным циррозом, что является причиной геморрагического синдрома.

The estimation of changes of various hemostasis links in liver cirrhosis is given; it was shown the presence of thrombophilia in patients with the compensated course of cirrhosis and presence of syndrome of disseminated intravascular clotting in patients with decompensated was shown that is the cause of bleeding syndrome.

Характер нарушений системы гемостаза при циррозе печени (ЦП) сложен, часто непредсказуем и касается всех его звеньев – сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолиза. Общеизвестным считается, что при циррозе возникает состояние гипокоагуляции с повышенной склонностью к кровотечениям. Однако авторы целого ряда публикаций не поддерживают этого мнения, а интерпретацию лабораторных показателей объясняют стандартной методологией, где недостаточно исследуются прокоагулянтная и антифибринолитическая системы гемостаза [4,7]. Многими исследователями установлено состояние гиперкоагуляции при циррозе печени, что является причиной внутри- и внепеченочных тромбозов. Причиной кровотечений, в первую очередь из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, является не гипокоагуляция как таковая, а разрыв вариксов вследствие характерных для ЦП гемодинамических нарушений и повышения портального давления [5,7,9]. При морфологическом исследовании цирротической печени, удаленной при трансплантации, интимный фиброз вследствие тромбоза выявлен в интрапеченочных портальных и печеночных венах в 36% и 70% случаев соответственно. Отмечена взаимосвязь тромбоза с региональными изменениями размеров цирротических узелков, рецидивными кровотечениями, асцитом или энцефалопатией в анамнезе. Предполагается, что внутрисосудистый тромбоз имеет частое распространение при циррозе; эти тромбозы могли вызвать прогрессирование заболевания и способствовать развитию фатальных осложнений [2,11,12].

Гепатоцит является основным местом синтеза всех белков свертывающей системы, как прокоагулянтов (за исключением фактора Вилленбранда и фактора свертывания F VIII), так и ингибиторов свертывания (антитромбин III, белки C, S, α₂-макроглобулин, α-антитрипсин и др.). Для ЦП характерно снижение количества этих белков в различной пропорции, т. е. развитие дисбаланса про- и антикоагулянтов. При этом, более тяжелое течение заболевания коррелирует с уменьшением количества, а именно, ингибиторов свертывания,

что вызывает состояние тромбофилии [1,4,10]. Поэтому в настоящее время в рутинной лабораторной практике не рекомендуется использовать общепринятые тесты оценки гемостаза. Современное понятие коагулограммы должно включать оценку как про-, так и антикоагулянтной составляющих. В клинической практике снижение гемокоагуляционного потенциала может быть интерпретировано как первичный дефект только тогда, когда показатели антикоагулянтной системы находятся в пределах нормы [3,8].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследовать состояние гемостаза у больных циррозом печени с неосложненным и осложненным течением заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу обследуемых больных вошли 20 человек. Из них 12 – с функциональным классом С по Чайлд-Пью: 4 – с желудочно-кишечным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и 8 – с диуретикорезистентным асцитом; 8 пациентов с функциональным классом А-В. Так же данные лабораторных исследований коагулограммы изучены ретроспективно у 20 больных циррозом печени, умерших от желудочно-кишечного кровотечения. Определяли показатели гемостаза: количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровни фибриногена, фибриногена «В», D-димера (продукт деградации фибрина, считающийся надежным маркером присутствия тромбоза), активность протеина С (ингибитор свертываемости) и фактора свертываемости F VIII.

Результаты исследований обработаны современными статистическими методами анализа на персональном компьютере с использованием статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., №АХХR712D833214FAN5).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании ретроспективного изучения показателей системы гемостаза у 20 умерших больных циррозом печени,



осложненном кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода, отмечено, что протромбиновый индекс у 16 и уровень фибриногена у 14 пациентов находились в пределах нормальных величин с тенденцией к снижению в динамике, что не позволяет говорить о гипокоагуляции как таковой в качестве причины кровотечения. Характерным признаком у всех умерших является снижение количества тромбоцитов в динамике, повышение показателей АЧТВ-теста, наличие фибриногена «В» от 2-х до 4-х плюсов. У 6 умерших, у которых прижизненно определялся уровень D-димера, последний был повышен в 2,5–4 раза, что в совокупности с тромбоцитопенией, увеличением АЧТВ, наличием фибриногена «В», тенденцией к снижению ПИ и фибриногена указывает на наличие у умерших от кровотечения пациентов с циррозом печени в разной степени выраженности синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

Характерно, что аналогичные изменения показателей коагулограммы отмечены и у исследуемых пациентов с декомпенсированным ЦП. При определении активности протеина С и фактора свертывания F VIII не выявлено, как указывают отдельные авторы, характерное для ЦП снижение протеина С при повышении F VIII, что способствует тромбофилии. У декомпенсированных больных отмечено снижение как протеина С, так и (в меньшей степени) фактора свертывания F VIII. Хотя это можно объяснить коагулопатией потребления, что также характерно для ДВС-синдрома. Однако нельзя утверждать, является ли ДВС-синдром следствием развившейся декомпенсации или же ее причиной.

При исследовании системы гемостаза у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс А-В по Чайлду-Пью) отмечено, что стандартная коагулограмма (ПИ, фибриноген) у них не отличалась от нормальных показателей. Характерным было то, что у 6 пациентов фактор свертывания F VIII был на верхней границе показателей, принятых за норму, и у 2 – превышал верхнюю границу нормы. При этом протеин С у всех 8 пациентов был в 1,5–1,8 раз ниже нижней границы, принятой за норму. Эти данные могут служить подтверждением состояния тромбофилии у больных ЦП до развития осложнений. Интересно наблюдение за одной из пациенток этой группы – через 2 недели после исследования она попала в хирургическое отделение с клиникой желудочно-кишечного кровотечения (при этом в динамике у нее отмечалось снижение количества тромбоцитов, ПИ, фибриногена и F VIII).

ВЫВОДЫ

При оценке системы гемостаза у больных циррозом печени необходимо определение как про-, так и антикоагуляционной составляющих.

У компенсированных больных ЦП состояние гемостаза

характеризуется тромбофилией, подтверждением чему является снижение активности протеина С на фоне нормальной или повышенной активности фактора свертывания F VIII.

У декомпенсированных больных имеется в разной степени выраженности ДВС-синдром, характеризующийся лабораторно тромбоцитопенией, снижением протромбинового индекса, фибриногена, увеличением АЧТВ, появлением продуктов деградации фибрина (D-димер), что клинически определяет геморрагический синдром при циррозе печени.

Таким образом, в виду появившихся сомнений относительно причин развития осложнений ЦП, лечебная тактика должна быть направлена, в первую очередь, не на нормализацию лабораторных тестов, а на устранение других патогенетических механизмов, имеющих место при ЦП, к которым можно отнести и тромбоз.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bechmann L.P.* Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis / *L.P. Bechmann, M. Sichau, M. Wichert et al.* // *Liver International*. – 2011. – Vol. 31 (1). – P. 75–82.
2. *De Leve L.D.* Vascular disorders of the liver / *L.D. De Leve, D.-Ch. Valla, G. Garcia-Tsao* // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49 (5). – P. 1729–1764.
3. *Garcia-Pagan J.C.* Portal vein thrombosis: A predictable milestone in cirrhosis? / *J.C. Garcia-Pagan, D.-Ch. Valla* // *J Hepatology*. – 2009. – Vol. 51 (4). – P. 632–634.
4. *Hodge A.* Coagulopathy in liver disease: The whole is greater than the sum of its parts / *A. Hodge, Ph. Crispin* // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2010. – Vol. 25 (1). – P. 1–2.
5. *Lisman T.* Hemostatic Alterations in Liver Disease: A Review on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment / *T. Lisman, F.W.G. Leebeek* // *Digestive surgery*. – 2007. – Vol. 24 (4). – P. 250–258.
6. Normal to increased thrombin generation in patients undergoing liver transplantation despite prolonged conventional coagulation tests / *T. Lisman, K. Bakhtiari, I.T.A. Pereboom et al.* // *J Hepatology*. – 2010. – Vol. 52 (3). – P. 355–361.
7. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: The ups and downs / *T. Lisman, S.H. Caldwell, A.K. Burroughs et al.* // *J Hepatology*. – 2010. – Vol. 53 (2). – P. 362–371.
8. A randomized, controlled trial of banding ligation plus drug therapy versus drug therapy alone in the prevention of esophageal variceal rebleeding / *G.-H. Lo, W.-Ch. Chen, H.-H. Chan et al.* // *J Gastroenterology and Hepatology*. – 2009. – Vol. 24 (5). – P. 982–987.
9. *Northup P.G.* Hypercoagulation in liver disease / *P.G. Northup* // *Clinics in Liver Disease*. – 2009. – Vol. 13 (1). – P. 109–116.
10. Detection of the imbalance of procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhosis by a simple laboratory method / *A. Tripodi, M. Primignani, L. Lemma et al.* // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52 (1). – P. 249–255.
11. *Valla D.Ch.* Thrombosis and Anticoagulation in Liver Disease / *D.Ch. Valla* // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47 (4). – P. 1384–1393.
12. Correlation of routinely used coagulation parameters and presence of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis / *A. Weber, S. Krebs, C. Lenhardt et al.* // *Hepatology Research*. – 2009. – Vol. 39 (9). – P. 882–887.

Сведения об авторах:

Тугушев А.С., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии ЗГМУ.

Кремзер А.А., к. мед. н., доцент каф. клинической фармакологии, фармации и фармакотерапии ЗГМУ.

Избицкий В.В., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии ЗГМУ.

Нечепуренко И.Г., зав. терапевтического отделения 4-й ЦКБ.

Панченко Л.В., врач-ординатор терапевтического отделения 4-й ЦКБ.

Адрес для переписки:

Тугушев Алий Саитович. 69035, Запорожье, ул. Седова, 3.

Тел.: (061) 289 07 22, (067) 709 30 68.

E-mail: atug@optima.com.ua