

УДК 616.12–008.331.1–06:616.33–002.44–06:616.33/34–005.1]–07

УТРЕННИЕ ПОДЪЕМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КРОВОТЕЧЕНИЕМ ИЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Кравцова Т. Ю., Заривчацкий М. Ф., Алеева Н. Г., Блинов С. А., Репин В. Н., Вачегина О. М., Голдобина Г. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

MORNING SURGE IN BLOOD PRESSURE AND HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH PEPTIC DUODENAL ULCER AFTER ACUTE GASTROINTESTINAL BLEEDING

Kravtsova T. Yu., Zarivchatsky M. F., Aleyeva N. G., Blinov S. A., Repin V. N., Vachegina O. M., Goldobina G. V.

FSBEI HE Academician Ye. A. Vagner PSMU MOH Russia

Кравцова Татьяна Юрьевна — д.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии

Заривчацкий Михаил Федорович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2

Алеева Наталья Григорьевна — к.м.н., кафедра поликлинической терапии

Блинов Семен Андреевич — к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии № 2

Голдобина Галина Владимировна — к.м.н., доцент

Кравцова Татьяна Юрьевна

Kravtsova Tatyana Yu.

sstv@psma.ru

kravtsova_t@mail.ru

Резюме

Проведена сравнительная оценка «утренней нагрузки» артериального давления (АД) и системы гемостаза у больных с острым желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) из хронической язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК) при сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) и без нее. Обследованы 45 больных с АГ, перенесших ЖКК и 63 пациентов с ЖКК без АГ. Сочетание активации свертывающей системы крови в утренние часы с избыточным утренним подъемом систолического АД у больных АГ в сочетании с язвенной болезнью ДПК, осложнившейся острым кровотечением, может стать важнейшим и предрасполагающим фактором развития грозных сердечно-сосудистых катастроф: внезапной смерти, инсульта и / или инфаркта миокарда.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение, артериальная гипертензия, гемостаз, утренние подъемы артериального давления

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 15–19

Summary

A comparative evaluation of the «morning load» of blood pressure and the hemostatic system in patients with peptic duodenal ulcer associated with arterial hypertension after acute gastrointestinal bleeding had been done. The study included 45 patients with hypertension who underwent gastrointestinal bleeding and 63 patients with gastrointestinal bleeding without hypertension. The combination of the activation of blood coagulation in the morning with an excessive morning rise of systolic blood pressure in hypertensive patients with duodenal ulcer complicated by acute bleeding, may be an important and a predisposing factor for the development threatening cardiovascular events: sudden death, stroke and / or myocardial infarction.

Key words: peptic duodenal ulcer, acute gastrointestinal bleeding, arterial hypertension, hemostasis, morning surge in blood pressure

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 142 (6): 15–19

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) остается одной из наиболее актуальных проблем гастроэнтерологии. Артериальная гипертензия (АГ) является самой частой патологией кардиоваскулярной системы, которая в последние годы принимает характер эпидемии и становится ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний. Сочетание ЯБ ДПК и АГ приводит к взаимному отягощению течения обоих заболеваний, особенно при остром язвенном желудочно-кишечном кровотечении (ЖКК) [3, 8]. Достижения клинической хирургии, эндоскопических методов диагностики и лечения, анестезиологии, реаниматологии и расширение арсенала противоязвенной терапии не привели к снижению смертности при ЯБ ДПК, осложненной ЖКК, общая летальность при которой составляет 14 %, а при рецидиве ЖКК достигает 30–75 % [4]. Важное место в возникновении и прогрессировании ЖКК отводят нарушениям в системе гемостаза. Нарушения в системе гемостаза при ЯБ не являются иницирующими в патогенезе заболевания, однако усугубляют расстройства микроциркуляции в гастродуоденальной зоне и способствуют возникновению ЖКК [6].

Изменения гемостаза формируются с периода становления АГ и прогрессируют по мере ее развития, в связи с чем, их рассматривают как неотъемлемое и важное звено патогенеза. Особое значение придается уровню тромбофилии, определяющему довольно высокий риск развития ишемической болезни сердца, тромбеморрагических осложнений и внезапной смерти. Уже в дебюте заболевания нарастает спонтанная и индуцированная агрегация тромбоцитов, усиливающаяся с прогрессированием АГ [1].

Материал и методы исследования

Основную группу составили 45 больных АГ (средний возраст $48,43 \pm 12,29$ лет; 28 мужчин, 17 женщин) в условиях острого ЖКК (первые пять суток). Длительность АГ составила $9,7 \pm 1,74$ лет. Продолжительность ЯБ достигала $9,70 \pm 1,82$ лет. Преобладали пациенты с 1-й степенью повышения АД (73,3 %; $p < 0,05$). Со 2-й степенью выявлено 26,7 % больных. Критериям 3-ей степени не соответствовал ни один из обследованных пациентов. В группы сравнения вошли 63 нормотензивных больных (средний возраст $41,57 \pm 7,26$ лет; 45 мужчин, 18 женщин), также в острый период ЖКК с длительностью ЯБ – $1,58 \pm 0,62$ года, и 10 практически здоровых людей (средний возраст $40,9 \pm 3,23$ лет).

Всем больным проводили экстренную фиброэзофагогастродуоденоскопию. Устанавливали источник и активность кровотечения, состояние гемостаза. При продолжающемся *кровотечении* применяли эндоскопические методы остановки *кровотечения* – аргон-плазменная коагуляция, обкалывание 0,1 % раствором адреналина.

Можно полагать, что сочетание ЯБ с АГ, особенно в условиях ЖКК, может спровоцировать развитие синдрома диссеминированного внутрисосудитого свертывания (ДВС-синдром). При острой кровопотере происходят резкая активация тромбоцитарного звена гемостаза, увеличивается активность плазменных факторов свертывания, ингибируется фибринолиз. Даже кровопотеря до 10–15 % объема циркулирующей крови у лиц с исходной гиперкоагуляцией может спровоцировать развитие ДВС-синдрома с быстрым переходом в его гипокоагуляционную фазу с формированием полиорганной дисфункции [2]. Именно исходная гиперкоагуляция, обнаруживаемая у больных АГ, и может стать одним из неблагоприятных факторов в течении и исходе ЖКК.

Артериальное давление (АД) существенно колеблется в течение суток, достигая минимальных значений около 3 ч ночи, плавно нарастая до 5 ч утра и резко увеличиваясь примерно за 1 ч до пробуждения. У здоровых людей на фоне активации симпатoadреналовых влияний и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с 6 до 12 ч утра резко увеличивается АД, повышается тонус сосудов, нарастает агрегация тромбоцитов, развивается гиперкоагуляция и снижается фибринолитическая активность крови [10]. Известно, что для пациентов с АГ характерен более высокий и быстрый, чем у здоровых людей, прирост уровня АД [9]. Значительное повышение АД в утренние часы, особенно систолического АД (САД), у пациентов с АГ являются важным фактором развития инсульта, внезапной смерти, инфаркта миокарда [7].

Цель исследования – оценить «утреннюю нагрузку» АД в сочетании с показателями свертывающей системы крови у больных АГ, перенесших острое ЖКК язвенного генеза.

Суточное мониторирование АД проводили осциллометрическим методом аппаратом МнСДП-2 с программным обеспечением VPLab (Россия). Регистрация АД проводилась с интервалом 15 мин во время бодрствования (с 6:00 до 23:00) и с интервалом 30 мин во время сна (с 23:00 до 6:00). Продолжительность интервалов выбрана для адекватной оценки АД в течение суток. Утреннюю динамику АД изучали по значениям величин утреннего подъема (ВУП) АД и скорости утреннего подъема (СУП) АД. ВУП представляет собой разницу между максимальным и минимальным АД в период +2 ч от момента пробуждения и подъема пациента ($ВУП = АД_{\max} - АД_{\min}$, мм рт.ст.). СУП определялась по формуле: $СУП = (АД_{\max} - АД_{\min}) / (tАД_{\max} - tАД_{\min})$, мм рт.ст./ч. СУП является интегральным показателем, зависит лишь от величины и времени повышения АД, не определяется ни суточным ритмом АД, ни абсолютными значениями АД, которые максимальны по утрам [9]. Нормальными ВУП как для САД, так и для диастолического АД являются значения $< 56,5$ мм рт.ст. и для СУП САД и ДАД < 10 мм рт.ст./ч [7].

Забор крови проводился в 8:00 – для изучения системы гемостаза именно в утренние часы. Сосудисто-тромбоцитарное звено оценивали по количеству тромбоцитов, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (Шитикова А. С., 1984). Маркеры внутрисосудистого свертывания изучали по уровню растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) методом В.А. Елыкова и соавт. (1987). Состояние коагуляционной системы определяли по уровню активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) методом J. Saep et al. (1968), по показателю протромбинированного времени (ПТВ) методом A. Quik, (1966), по уровню фибриногена (Рутберг Р. А., 1961). Антикоагуляционную систему оценивали по содержанию анти-тромбина III (АТ-III) методом осажденного белка. Фибринолитическую систему изучали по уровню резерва плазминогена (РП) методом В.Г. Лычева и А.Е. Дорохова (1981), а также по Хагеман-зависимому фибринолизу (ХЗФ) (Еремич Г. Ф. и Архипов А. Г., 1982) [5].

Критерии включения в исследование: соответствие диагностическим критериям каждой нозологической формы: АГ 1-й – 3-ей степени, II-ой стадии, высокой группы (3-ей) сердечно-сосудистого риска; ЯБ ДПК, осложненная острым ЖКК (1–5-е сутки); письменное информированное согласие

больного на участие в исследовании. Критерии исключения из исследования: симптоматический характер АГ, ишемическая болезнь сердца, грубые нарушения ритма и проводимости сердца, хроническая сердечная недостаточность выше I функционального класса (NYHA, 1964), нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, тяжелые заболевания печени и почек.

Исследование имело параллельный дизайн, было простым, открытым, контролируемым. При формировании групп наблюдения использовался метод адаптивной рандомизации. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакетов программ BIOSTAT (Россия), STATISTICA – 6,0 (StatSoft, Inc., США). Результаты описаны в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного квадратичного отклонения (σ). Для сравнения несвязанных групп по количественным признакам при нормальном распределении применен дисперсионный анализ по Стьюденту для независимых групп. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам проведено с использованием z -критерия. Связь признаков оценивалась при помощи регрессионного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

Очевидны различия средних значений систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы у нормо- и гипертензивных пациентов ($p < 0,001$); в частности у больных АГ в условиях острого ЖКК величина утреннего подъема АД превышала аналогичные значения у нормотензивных пациентов ($p < 0,05$). Обращали на себя внимание избыточные значения СУП САД – $14,6 \pm 3,3$ мм рт.ст./ч, что превышает показатели здоровых людей на 40%.

В острый период ЖКК у пациентов без АГ отмечено снижение количества тромбоцитов ($p = 0,04$) и повышение их адгезивных свойств ($p = 0,002$; таб. 1). Маркеры тромбинемии (РФМК) отличались от показателей здоровых людей ($p = 0,028$), значительно повышаясь у 21-го больного из 30-ти (70%). У этих же пациентов выявлена активация свертывания (уменьшение АПТВ; $p = 0,04$). В антикоагуляционном механизме (АТ III) изменения не зарегистрированы. Нарушения фибринолиза представлены снижением РП ($p = 0,03$) и угнетением ХЗФ ($p = 0,03$).

Сосудисто-тромбоцитарное звено в ранний постгеморрагический период ЖКК у пациентов с АГ характеризовалось снижением количества тромбоцитов ($p < 0,001$) и повышением их адгезивных свойств ($p = 0,002$). У 11-ти больных (23,4%) количество тромбоцитов находилось на нижней границе нормы. У 1-го пациента уровень тромбоцитов составил $100 \times 10^9/\text{л}$. Количество РФМК было выше, чем у здоровых людей ($p = 0,02$). Выявлена активация процессов свертывания, выраженная в уменьшении значений АПТВ и ПТВ ($p = 0,01$ – $0,001$ соответственно; таб. 1). У 17-ти из 47-ми пациентов с АГ (36,2%) на фоне кровопотери значения

АТ III находились на нижней границе нормы. Нарушения фибринолиза представлены снижением резерва плазминогена ($p < 0,001$) и угнетением ХЗФ ($< 0,001$). У 36-ти из 45-ти больных (80%) время ХЗФ превышало норму. Сочетание выше перечисленных показателей при АГ в сочетании с ЖКК составляет картину гиперкоагуляционного синдрома.

В сравнении с пациентами с ЖКК без АГ для больных с ЖКК на фоне АГ, характерна большая концентрация РФМК ($p = 0,02$); у 85% больных с ЖКК без АГ показатель РФМК находился в пределах нормы. В группе гипертензивных пациентов в условиях острого ЖКК нормальные значения РФМК зафиксированы только у 37,5% больных, что оказалось значительно реже, чем без АГ ($z = 2,65$; $p = 0,008$). ХЗФ в наблюдениях с нормотензивными значениями АД оптимизировался в большей части, а у больных с ЖКК на фоне АГ время фибринолиза сохранилось на прежнем уровне. В этой группе больных (ЖКК на фоне АГ) также, как и с ЖКК без АГ, улучшились показатели свертывания (АПТВ; $p = 0,01$) и выросло количество тромбоцитов ($p = 0,04$). У 35% гипертензивных больных с ЖКК уровень АТ III остался на нижних границах нормы.

Выявлены значимые прямые корреляционные зависимости между показателями утренней динамики АД (как ВУП, так и СУП) и практически всеми изучаемыми нами характеристиками гемостаза ($p < 0,05$): количеством тромбоцитов ($r_s = 0,64$ – $0,85$), величинами АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ($r_s = 0,85$ – $0,9$), РФМК ($r_s = 0,84$), АПТВ ($r_s = 0,52$ – $0,59$), АТ III ($r_s = 0,60$ – $0,81$), ХЗФ ($r_s = 0,68$ – $0,80$), резерва плазминогена ($r_s = 0,63$ – $0,77$).

Таблица 1
Показатели системы гемостаза в сравниваемых группах больных ($M \pm \sigma$)

Примечание:
P – достоверность различий между группами больных.

Показатель	ЖКК (n=30) 1	ЖКК с АГ (n=45) 2	Здоровые люди (n=10) 3
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	256,0±56,19	233,50±52,88	323,0±125,7
$P_{1-3}=0,04; P_{2-3}<0,001$			
АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов, с	19,12±3,47	20,36±1,93	17,75±1,70
$P_{1-2}=0,05; P_{2-3}<0,001$			
Адгезия тромбоцитов, %	27,81±2,41	26,78±2,48	23,5±0,57
$P_{1-3}<0,001; P_{2-3}<0,001$			
РФМК, мг/100 мл	4,5±1,05	5,2±1,32	3,25±0,05
$P_{1-2}=0,02; P_{1-3}=0,02; P_{2-3}=0,02$			
АПТВ, с	35,30±3,07	33,37±2,64	37,0±2,16
$P_{1-2}=0,01; P_{2-3}=0,01$			
ПТВ, с	14,05±0,95	13,71±0,15	14,75±0,95
$P_{2-3}<0,001$			
Фибриноген, г/л	2,67±0,49	2,75±0,44	2,64±0,32
$P>0,05$			
ХЗФ, мин	11,11±2,67	13,30±3,47	9,0±1,15
$P_{1-2}<0,001; P_{1-3}=0,03; P_{2-3}<0,001$			
РП, %	97,0±19,20	93,50±12,87	107,80±8,57
$P_{1-3}=0,03; P_{2-3}<0,001$			

Заключение

Нами проведена сравнительная оценка системы гемостаза у больных с ЖКК язвенного генеза при сопутствующей АГ и без нее. При ЖКК, состоящем на фоне АГ, в большей степени выражены гиперкоагуляция (АПТВ, $p=0,01$), тромбоцитоз (РФМК, $p=0,02$), снижение фибринолитического потенциала (угнетение ХЗФ, $p<0,001$), что также укладывается в рамки гиперкоагуляционного синдрома, при котором отсутствуют признаки выраженного потребления факторов свертывания. У пациентов с АГ, перенесших ЖКК, адгезивная способность тромбоцитов, уровень АТ III оказались ниже, чем у больных с ЖКК без АГ ($p<0,05$). Однако, у больных АГ в условиях ЖКК, в отличие от пациентов с нормальными значениями АД, отмечена тенденция к снижению антикоагуляционного потенциала крови. Полученные нами данные не противоречат основным положениям развития реакций организма на кровопотерю. Своевременная госпитализация больных в стационар, точная диагностика, адекватная терапия предупреждают развитие ДВС-синдрома у этих пациентов. Однако, по сравнению с нормотензивными больными,

изменения в системе гемостаза у пациентов с АГ носили более серьезный характер и поэтому по отношению к таким больным должна быть большая осторожность в плане развития ДВС-синдрома.

Таким образом, сочетание активации свертывающей системы крови в утренние часы с избыточной скоростью утреннего подъема систолического АД у больных АГ в сочетании с ЯБ ДПК, осложнившейся острым кровотечением (возможно, на фоне нарастания влияния симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем), становится важнейшим и предрасполагающим фактором развития грозных сердечно-сосудистых катастроф: внезапной смерти, инсульта и / или инфаркта миокарда.

Выявленные изменения предполагают разработку комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, создание адекватной мотивации пациентов с комбинированной патологией на плановую длительную терапию, в том числе путем проведения информированного обучения для повышения эффективности лечения больных с сочетанным течением ЯБ ДПК и АГ.

Литература

1. Артериальная гипертония и ассоциированные с ней заболевания/Под общ. ред. проф. А.В. Туева. – Пермь: Пресс-тайм, 2007. – 416 с.
2. *Вербицкий В. Г., Багненко С. Ф., Курьин А. А.* Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии. – СПб., Политехника, 2004. – 240 с.
3. *Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Ефремов Л. И.* Полиморбидность в клинической практике: количественная и качественная оценка. Клиническая геронтология 2012; 1–2: 36–42.
4. *Лебедев Н. В., Климов А. Е., Петухов В. А.* Повторный эндоскопический гемостаз как альтернатива хирургическому лечению больных с язвенными гастродуоденальными кровотечениями. Журнал: Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2016; 6: 52–56.
5. *Лычев В. Г.* Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинская книга; Н.Н.: Изд-во НГМА, 2001. – 192 с. *Михеева О. М.* Язвенная болезнь у пожилых пациентов с артериальной гипертонией. Клиническая геронтология 2008; 1: 17–29.
6. *Михеева О. М.* Язвенная болезнь у пожилых пациентов с артериальной гипертонией. Клиническая геронтология 2008; 1: 17–29.
7. *Остроумова О. Д., Смолярчук Е. А., Резникова К. У.* Утренние подъемы артериального давления: клиническое значение, методики расчета, возможности коррекции препаратом Лодоз. Лечебное дело 2011; 3: 41–49.
8. *Трошкина А. А., Потешкина Н. Г.* Артериальная гипертония при коморбидной патологии, вопросы терапии. РМЖ 2015; 27: 1630–1632.
9. *Kaplan N. M.* Morning surge in blood pressure. Circulation 1997; 96: 19–21.
10. *Slergio G. S., Vemmos K. N., Pliarchopoulou K. M. et al.* Parallel morning and evening surge in stroke onset, blood pressure and physical activity. Stroke 2002; 33: 1480–1486.