

УДК 616.36–004–07:616.151.5

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗОМ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Гуляева И. Л., Булатова И. А., Пестренин Л. Д.

ФГБОУ ВО «Пермский Государственный Медицинский Университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России (614990, Пермь, Россия)

CHARACTERISTICS OF INDICATORS OF THE SYSTEM OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH FIBROSIS AND CIRRHOSIS OF THE LIVER

Gulyaeva I. L., Bulatova I. A., Pestrenin L. D.

E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

Для цитирования: Гуляева И. Л., Булатова И. А., Пестренин Л. Д. Характеристика показателей системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 21–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24

For citation: Gulyaeva I. L., Bulatova I. A., Pestrenin L. D. Characteristics of indicators of the system of hemostasis in patients with fibrosis and cirrhosis of the liver. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 21–24. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-21-24

Гуляева Инна Леонидовна — заведующий кафедрой патологической физиологии, д.м.н., доцент

Булатова Ирина Анатольевна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования, д.м.н.

Пестренин Лев Дмитриевич — аспирант кафедры патологической физиологии

Гуляева Инна Леонидовна

Gulyaeva Inna L.

pimenova774@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить состояние системы гемостаза у пациентов с фиброзом и циррозом печени.

Материалы и методы. Обследовано 10 пациентов с фиброзом печени (ФП), 25 пациентов с циррозом печени (ЦП) и 10 здоровых лиц. Проведена оценка первичного и вторичного гемостаза, а также Хагеман-зависимого фибринолиза.

Результаты. Для пациентов с ФП характерно нарушение агрегации тромбоцитов с агонистами на фоне нормального количества тромбоцитов, а также удлинение тромбинового времени (ТВ) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) при нормальном протромбиновом индексе (ПТИ). При ЦП наблюдались тромбоцитопатия и тромбоцитопения, удлинение ТВ и АПТВ и уменьшение ПТИ. Время Хагеман-зависимого фибринолиза при ЦП было удлинено.

Заключение. Для пациентов с ФП и ЦП характерны нарушения первичного и вторичного гемостаза, а для больных с ЦП и Хагеман-зависимого фибринолиза, что, вероятно, может быть обусловлено прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточностью и/или ДВС-синдромом.

Ключевые слова: фиброз печени, цирроз печени, система гемостаза

Summary

The aim was to investigate hemostasis system in patients with liver fibrosis and cirrhosis.

Materials and methods. We examined 10 patients with liver fibrosis, 25 patients with liver cirrhosis and 10 healthy people. Primary and secondary hemostasis and Hageman-factor-dependent fibrinolysis were studied.

Results. Patients with liver fibrosis had decreased platelets aggregation with inductors, but normal platelet count. Also, they had increased thrombin time (TT) and activated partial thromboplastin time (APTT), but normal prothrombin index (PTI). Patients with liver cirrhosis had thrombocytopenia and decreased platelets aggregation, increased TT and APTT, but decreased PTI. Time of the Hageman-factor-dependent fibrinolysis was increased in patients with liver cirrhosis.

Conclusion. Patients with liver fibrosis and cirrhosis have disturbances in primary and secondary hemostasis and patients with liver cirrhosis have decreased activity of Hageman-factor-dependent fibrinolysis. Probably, it could be determined by hepatocytes function failure and/or disseminated intravascular coagulation.

Keywords: liver fibrosis, liver cirrhosis, hemostasis

Введение

Согласно данным, представленным в «Глобальном докладе ВОЗ о гепатите 2017 г.», около 325 миллионов человек в мире живут с хроническим поражением печени, вызванным вирусом гепатита В или вирусом гепатита С. При этом более миллиона человек ежегодно умирают от этих инфекций. Во многом это объясняется тем, что большинство больных с хроническим поражением печени вирусной этиологии не имеют доступа к необходимым методам диагностики и лечению [1].

Хронические вирусные гепатиты приводят к формированию фиброза печени и последующему нарушению ее функций. В последнее время особый интерес представляет изучение системы гемостаза при фиброзе и циррозе печени, так как нарушение свертывания крови может стать одной из причин летальных исходов.

При фиброзе печени, обусловленным хроническими гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС), происходит уменьшение тромбоцитов, большинства факторов свертывания и антикоагулянтов. В то же время при ХГВ наблюдается повышение D-димера, фак-

тора VIII и фактора Виллебранда (ФВ), а при ХГС повышается уровень ФВ, но снижается агрегация тромбоцитов [2,3].

Для циррозов печени (ЦП) на фоне ХГВ и ХГС характерны тромбоцитопения, снижение агрегации тромбоцитов, уменьшение витамин-К-зависимых факторов свертывания, фибриногена и антикоагулянтов [3,4,5].

Таким образом, у пациентов с фиброзом и циррозом печени происходит уменьшение как прокоагулянтов, так и антикоагулянтов, что формирует неустойчивое равновесие в системе гемостаза.

Тем не менее, представляются актуальными исследования, направленные на комплексное изучение системы гемостаза при фиброзах и циррозах печени и поиск дополнительных критериев для определения риска тромбоза или кровотечения у таких пациентов.

Цель исследования: изучить показатели сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, Хагеман-зависимый фибринолиз, а также провести их сравнительный анализ у пациентов с фиброзом и циррозом печени.

Материалы и методы исследования

Обследовано 10 пациентов с фиброзом печени на фоне хронического гепатита С и 25 пациентов с циррозом печени смешанной этиологии (вирус гепатита С+алкоголь). Средний возраст пациентов составил $52,3 \pm 13,2$ лет. Среди них было 68,5% мужчин и 31,5% женщин. В группу контроля вошли 10 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Фиброз печени диагностировали с помощью ультразвуковой эластографии на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Портальный кровоток у пациентов с циррозом печени оценивали с использованием УЗИ.

Всем обследуемым были проведены лабораторные тесты, которые включали в себя определение количества тромбоцитов и их индуцированной агрегации с АДФ, коллагеном и ристоцетином. Агрегацию тромбоцитов определяли на лазерном агрегометре «Биола-230LA» (Россия) с индукто-

рами агрегации фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Кроме этого, определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), уровни фибриногена и Хагеман-зависимый фибринолиз. Плазменный гемостаз определяли на коагулометре «АПГ-04» (Россия) наборами фирмы «Технология-Стандарт» (Россия).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы STATISTICA 7. Данные, характеризующие количественные признаки, представляли в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентилей. Оценка значимости различий независимых групп проводилась с использованием критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Взаимосвязь между показателями системы гемостаза изучали путем вычисления коэффициентов корреляции Спирмена и определения уровня значимости.

Результаты исследования

При исследовании сосудисто-тромбоцитарного гемостаза было установлено, что у пациентов с фиброзом печени сохраняется нормальное количество тромбоцитов, в то время как у пациентов с циррозом печени наблюдалась выраженная тромбоцитопения по сравнению с контрольной группой и пациентами с ФП ($p = 0,002$ и $p = 0,0001$ соответственно). Полученные данные о количестве тромбоцитов у пациентов с ЦП согласуются с результатами других исследований [5].

Тесты индуцированной агрегации тромбоцитов продемонстрировали следующие закономерности. Агрегация тромбоцитов с коллагеном была

значимо ниже при фиброзе и циррозе печени, чем в группе контроля ($p = 0,004$ и $p = 0,001$ соответственно), однако различия между группами пациентов отсутствовали ($p = 0,1$). В то же время агрегация с ристоцетином была наименьшей при ФП и только умеренно снижена при ЦП относительно контрольной группы. При этом агрегация с ристоцетином была значимо выше у больных с ЦП по сравнению с группой пациентов с ФП ($p = 0,001$).

При ФП и ЦП наблюдалось значимое снижение агрегации тромбоцитов с АДФ по сравнению со здоровыми обследуемыми ($p = 0,0002$ и $p = 0,001$

	Здоровые (n=10)	Пациенты с ФП (n=10)	p1	Пациенты с ЦП (n=25)	p2	p3
Агрегация с коллагеном,%	79,0 (73,2;81,8)	42,0 (30,0; 62,0)	0,004	43,0 (40,0;55,0)	0,001	0,1
Агрегация с ристоцетином,%	80,8 (80,1;82,3)	41,0 (39,0; 46,0)	0,0002	56,0 (49,0;58,0)	0,004	0,001
Агрегация с АДФ,%	81,9 (80,8;87,0)	42,0 (36,0; 54,0)	0,0002	53,0 (46,0;64,0)	0,001	0,03
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	243,0 (210,0;259,0)	272,0 (234,0;306,0)	0,4	109,0 (70,0;160,0)	0,002	0,0001

	Здоровые (n=10)	Пациенты с ФП (n=10)	p1	Пациенты с ЦП (n=25)	p2	p3
ПТИ,%	100,0 (93,0; 100,0)	95,0 (93,0; 101,0)	0,97	67,0 (51,0;75,5)	<0,0001	<0,0001
ТВ, с	12,0 (12,0;13,0)	19,0 (17,8;19,9)	<0,0001	18,6 (15,6;23,5)	0,002	0,04
АПТВ, с	28,0 (28,0;29,0)	32,5 (30,4;36,7)	0,004	38,0 (36,8;43,9)	<0,0001	0,005
Фибриноген, г/л	1,8 (1,8;2,0)	2,8 (1,8; 4,2)	0,005	2,2 (1,8;2,9)	0,01	0,04
ХЗФ, мин	8,5 (7,8;8,9)	8,7 (7,4;11,0)	0,7	28,0 (14,0;33,1)	0,004	0,003

Таблица 1.
Система сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в группе контроля и у пациентов с фиброзом и циррозом печени (Ме, 25 и 75 перцентили)

Примечание:
ФП – фиброз печени, ЦП – цирроз печени, АДФ – аденозиндифосфат
p1 – значимость различий между здоровыми и пациентами с фиброзом печени, p2 – значимость различий между здоровыми и пациентами с циррозом печени, p3 – значимость различий между пациентами с фиброзом и циррозом печени

Таблица 2.
Система коагуляционного гемостаза и Хагеман-зависимый фибринолиз в группе контроля и у пациентов с фиброзом и циррозом печени (Ме, 25 и 75 перцентили)

Примечание:
ФП – фиброз печени, ЦП – цирроз печени, ПТИ – протромбиновый индекс, ТВ – тромбиновое время, АПТВ – активированное парциальное тромбoplastиновое время, ХЗФ – Хагеман-зависимый фибринолиз
p1 – значимость различий между здоровыми и пациентами с фиброзом печени, p2 – значимость различий между здоровыми и пациентами с циррозом печени, p3 – значимость различий между пациентами с фиброзом и циррозом печени

соответственно), при этом у пациентов с ФП агрегация с АДФ была значимо ниже, чем у пациентов с ЦП (p=0,03).

Изучение тестов, характеризующих этапы коагуляционного каскада, выявило следующие изменения.

У пациентов с фиброзом и циррозом печени тромбиновое время (ТВ) было значимо удлинено по сравнению с группой здоровых лиц (p<0,0001 и p=0,002 соответственно). При ЦП наблюдалась тенденция к удлинению ТВ относительно пациентов с ФП (p=0,04).

Уровни фибриногена у пациентов с ФП и ЦП превышали значения в контрольной группе (p=0,005 и p=0,01 соответственно). При этом содержание фибриногена у пациентов с ФП было несколько выше, чем у больных с ЦП (p=0,04).

В отличие от вышеописанных тестов значения ПТИ у больных с ФП не отличались от контрольной группы (p=0,97), в то время как при ЦП

наблюдалось значимое уменьшение ПТИ относительно пациентов с ФП и здоровых лиц (p<0,0001).

Активированное парциальное тромбoplastиновое время (АПТВ) было статистически значимо выше у больных с фиброзом и циррозом печени по сравнению с группой здоровых добровольцев (p=0,004 и p<0,0001 соответственно). В то же время при циррозе печени наблюдались более высокие значения АПТВ, чем при фиброзе (p=0,005).

Время Хагеман-зависимого фибринолиза было значимо выше при ЦП по сравнению с больными ФП и группой контроля (p=0,003 и p=0,004 соответственно), однако при ФП практически не отличалось от контрольной группы.

Таким образом, у пациентов с заболеваниями печени тесты коагуляционного гемостаза свидетельствуют о наличии гипокоагуляции. Наиболее выраженные изменения характерны для пациентов с ЦП: в отличие от больных ФП у них обнаруживается статистически значимое уменьшение ПТИ.

Обсуждение полученных результатов

Для цирроза печени характерно значимое снижение количества тромбоцитов, что согласуется с данными литературы [5]. Тромбоцитопения у пациентов с ЦП может быть обусловлена усиленным распадом

тромбоцитов в селезенке на фоне спленомегалии, снижением синтеза печенью тромбопоэтина, разрушением тромбоцитов вследствие иммунопатологических реакций при повышенном уровне

антитромбоцитарных антител [6]. В то же время у обследованных нами больных ФП количество тромбоцитов соответствовало нормальным значениям, что, вероятно, связано с тем, что у этих пациентов преобладали начальные стадии фиброза печени.

Индукцированная агрегация тромбоцитов значимо снижалась при ФП и ЦП со всеми агонистами, достигая наименьших значений при ФП. Снижение агрегации с коллагеном может свидетельствовать об уменьшении адгезивных свойств тромбоцитов. Нарушенная агрегация с ристоцетином позволяет предположить понижение активности фактора Виллебранда и/или снижение уровня GPIIb на мембране тромбоцитов.

Для пациентов с ФП был характерен нормальный ПТИ, удлиненное ТВ и статистически значимое

увеличение концентрации фибриногена в сравнении с группой контроля.

Для больных ЦП было характерно снижение ПТИ и удлинение ТВ и АПТВ, что свидетельствует о выраженной гипокоагуляции, связанной, в частности, с нарушением функциональной активности печеночных клеток, снижением синтеза витамин-К-зависимых факторов свертывания крови; при этом уровень фибриногена был статистически значимо выше, чем в контрольной группе, но в меньшей степени, чем у пациентов с ФП.

Обращает на себя внимание выраженное снижение активности фибринолиза у пациентов с ЦП, что может являться следствием нарушения синтеза плазминогена клетками печени.

Заключение

Таким образом, больным ЦП и ФП свойственны нарушения в сосудисто-тромбоцитарном (тромбоцитопения, тромбоцитопатия) и коагуляционном (гипокоагуляция) звеньях гемостаза. При ЦП определяются более выраженное угнетение каскада

свертывания крови, чем при ФП, а также подавление активности фибринолиза. Такие изменения, вероятно, могут быть обусловлены нарушением белково-синтетической функции печени, с одной стороны, и ДВС-синдромом – с другой.

Литература | Reference

1. World Health Organization, Global hepatitis report, 2017
2. 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. – Т. 72, № 4. – С. 14–19.
Gulyaeva I. L., Pestrenin L. D., Logunov A. V., Bulatova I. A. Patologiya gemostaza i ehndotelialnaya disfunkciya pri gepatite B: sovremennoe sostoyanie voprosa [Hemostasis pathology and endothelial dysfunction in hepatitis B: nowadays knowledge]. Tromboz, gemostaz i reologiya – [Thrombosis, hemostasis and rheology], 2017, vol. 72, no. 4, pp. 14–19.
3. Билалова А. Р., Макашова В. В., Астрина О. С. и соавт. Клинические и гемостазнологические показатели у больных хроническими гепатитами и циррозами печени // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 4. – С. 46.
Bilalova A. R., Makashova V. V., Astrina O. S., Aleshina N. I., Floryanu A. I. Klinicheskie i gemostaziologicheskie pokazateli u bolnyh hronicheskimi gepatitami i cirrozami pecheni [Clinical and hematological parameters in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis]. Vestnik gematologii – [Hematology bulletin], 2013, vol. 9, no. 4, pp. 46.
4. Морозов Ю. А., Медников Р. В., Чарная М. А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. – 2014. – № 1. – С. 162–171.
Morozov Y. A., Mednikov R. V., Charnaya M. A. Narusheniya sistemy gemostaza pri patologii pecheni i ih diagnostika [Hemostasis disorders and their diagnosis in liver pathology]. Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii – [Hemorrhagic diathesis, thrombosis, thrombophilia], 2014, no. 1, pp. 162–171.
5. Батырова А. С., Баканов М. И., Сурков А. Н. Современные представления о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – № 8. – С. 40–44.
Batyrova A. S., Bakanov M. I., Surkov A. N. Sovremennyye predstavleniya o sisteme gemostaza pri hronicheskikh zabolevaniyakh pecheni (obzor literatury) [Modern concepts of the hemostasis system in chronic liver diseases (literature review)]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika – [Clinical laboratory diagnosis], 2015, no. 8, pp. 40–44.
6. Пшеничная Н. Ю., Шатохин Ю. В., Снежко И. В., Бурнашева Е. В. Тромбоцитарные факторы развития тромбоцитопении у больных хроническим гепатитом С // Гематология и трансфузиология. – 2014. – Т. 59, № 1. – С. 58–59.
Pshenichnaya N. Y., Shatohin Y. V., Snezhko I. V., Burnasheva E. V. Trombocitarnye faktory razvitiya trombocitopenii u bolnyh hronicheskim gepatitom S [Platelet factors of thrombocytopenia development in patients with chronic hepatitis C]. Gematologiya i transfuziologiya – [Hematology and transfusiology], 2014, vol. 59, no. 1, pp. 58–59.