

## **Особенности системы гемостаза при циррозах печени с гиперспленизмом в процессе комбинированного лечения**

*Белорусский государственный медицинский университет*

У пациентов с циррозом печени наблюдаются множественные разнонаправленные нарушения в системе свертывания крови. Операционная травма у больных циррозом печени может привести к дисбалансу в регуляторном механизме системы свертывания крови и повлечь за собой развитие распространенных тромботических и геморрагических осложнений. Были изучены гемостазиограммы тридцати больных циррозом с гиперспленизмом до и после удаления селезенки. Использование только глобальных коагуляционных тестов (АЧТВ, ПВ, фибриноген) для оценки системы гемостаза у этих пациентов не являются достаточными. Необходимо выполнять гемостазиологическое исследование, дающее более полное представление о состоянии всех звеньев системы свертывания крови. Ключевые слова: цирроз печени, спленэктомия, гемостаз

Изменение показателей свертывающей системы крови при циррозе печени – это одна из форм приобретенных коагулопатий, для которых, как правило, характерны сложные комплексные нарушения [2, 6, 14, 16, 20].

Снижение количества тромбоцитов при внутрипеченочной форме портальной гипертензии встречается часто и в основном связано с усилением секвестрации кровяных пластинок в селезенке. При этом свойственные для тромбоцитопении геморрагические проявления при циррозе развиваются реже, чем регистрируются изменения лабораторных показателей, характеризующих состояние первичного звена гемостаза [7, 20].

Гепатоцит является основным местом синтеза белков свертывающей системы крови, за исключением фактора Виллебранда [10]. Болезни печени могут сопровождаться образованием структурно и функционально неполноценных прокоагулянтов. Так, при циррозе особенно часто обнаруживается дисфибриногемия, что приводит к нарушению полимеризации фибриновых мономеров [7, 11, 12].

Естественные антикоагулянты, регулирующие свертывание, также синтезируются печенью. К ним относятся антитромбин III, витамин К зависимые белки С и S. Изучение антикоагулянтного потенциала при циррозе печени выявило значительное снижение уровня антитромбина III, протеинов С и S, что особенно выражено при тяжести заболевания Child C [9].

Среди комплекса нарушений гемостаза при циррозе гиперфибринолиз считается наиболее частым, особенно у пациентов в стадии декомпенсации заболевания [13]. Причины этого в том, что плазминоген и ингибитор плазмина антиплазмин синтезируются гепатоцитами. Здесь же в печени происходит элиминация из кровотока ферментов фибринолиза и тканевого активатора плазминогена, а нарушение функционирования печени приводит к протеиназно-ингибиторному дисбалансу [17, 22, 23].

Комплексные изменения со стороны прокоагулянтов, ингибиторов свертывания, наличие фрагментов фибриногена и фибрина, являющихся продуктами тромбинемии и фибринолиза характерны для ДВС-синдрома. Однако вопрос о наличии ДВС у больных циррозом печени до настоящего времени является предметом дискуссий [8]. Считается, что ДВС-синдром не участвует в патогенезе коагулопатии у больных с неосложненным течением цирроза печени. Результаты исследований маркеров активации свертывающей системы крови и фибринолиза (фрагментов протромбина 1+2, тромбин-антитромбиновых комплексов, растворимого фибрина, продуктов деградации фибрина и фибриногена) позволяют предположить, что независимо от исходного состояния у больных циррозом печени имеется больший риск развития развернутого ДВС-синдрома по сравнению с пациентами, у которых функция печени не нарушена [8, 15, 22].

Затруднения в дифференциальной диагностике нарушений в системе гемостаза у этой группы больных связаны с тем, что при циррозе, как правило, развивается хроническая форма ДВС [3], которая может продолжаться длительное время без каких-либо клинических признаков [5]. А интерпретация скрининговых гемостазиологических тестов часто вызывает трудности из-за влияния на результаты основного заболевания [18]. Часто осложнение диагностируется только в III гемостазиологической стадии ДВС (гипокоагуляционной), когда налицо имеются клинические признаки диффузного геморрагического синдрома.

Целью нашего исследования было выбрано выявление у больных циррозом печени с гиперспленизмом нарушений в системе свертывания крови, представляющих потенциальную опасность развития геморрагических осложнений во время хирургических вмешательств, а также оценка влияния спленэктомии на свертывающую систему крови у этих пациентов.

**Материалы и методы**

В основу нашего исследования положены результаты хирургического лечения 118 больных циррозом печени. Все пациенты были оперированы в условиях отделения портальной гипертензии 9-й ГКБ в период с 1990 по 2006 годы включительно. Основным показанием к оперативному лечению являлся вторичный гиперспленизм. Спленэктомия, как правило, дополнялась комплексом других вмешательств, направленных в первую очередь на разобщение систем воротной и нижней полых вен.

Осложнения в раннем послеоперационном периоде были зарегистрированы у 44 (37,3%) пациентов. Нами была отмечена высокая частота развития у больных циррозом геморрагических осложнений, которые имели место в 17 случаях, что составило 14,4% от всех пролеченных больных и 38,6% от всех осложнений. В свою очередь в 64,7% геморрагические осложнения привели к летальному исходу.

Мы провели изучение гемостазиограмм 30 пациентов с циррозом, перенесшим удаление селезенки. В основную группу были включены больные, у которых послеоперационный период протекал без осложнений. Исследовались результаты, полученные при поступлении пациентов в отделение, а также в 1-й и 14-й дни после операции. Контрольную группу составили 20 человек, не имеющих клинико-лабораторных признаков патологии печени.

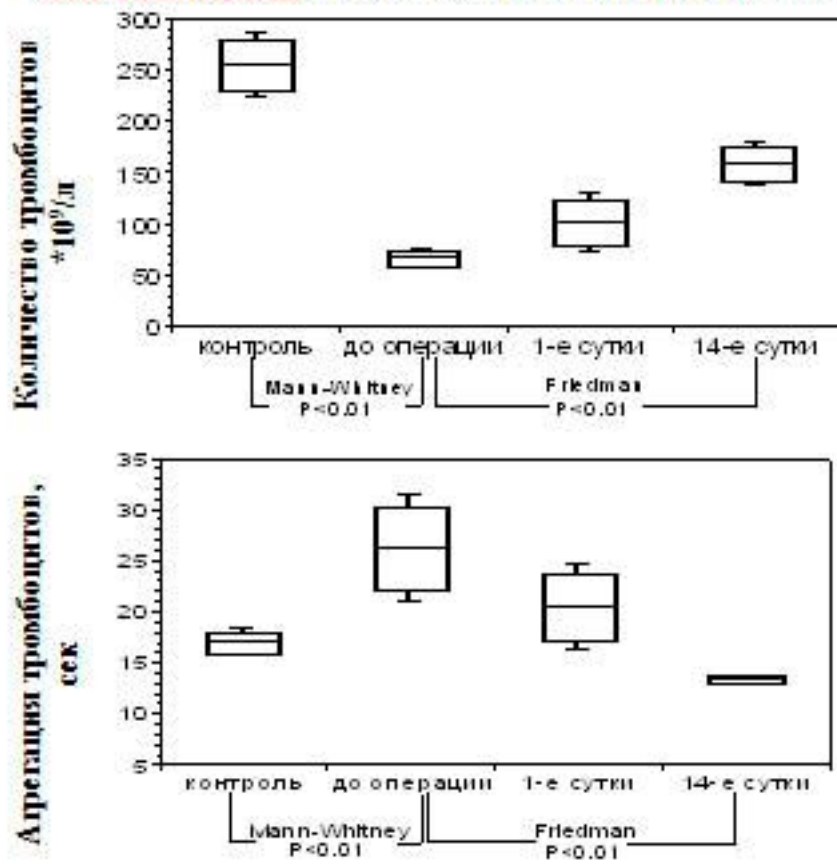
Кроме традиционных скрининговых тестов, характеризующих коагуляционный гемостаз, таких как: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) и содержание фибриногена в плазме, пациентам были проведены дополнительные исследования, дающие более полную картину о состоянии системы гемостаза в целом. Оценка количества тромбоцитов проводилась при помощи автоматического гематологического анализатора. При получении низких показателей выполнялся подсчет кровяных пластинок в камере Горяева. Агрегация тромбоцитов исследовалась визуальным методом (по Ч.С. Гусейнову) [5]. Агрегирующим агентом являлся раствор АДФ (0,2 мг/мл). Определение ретракции, спонтанного фибринолиза и гемостатических свойств кровяного сгустка проводилось по методу Е.П. Иванова [5]. Активность фибринстабилизирующего фактора (фактор XIII) оценивалась методом В.П. Балуда [1]. Активность антитромбина III, одного из составляющих антикоагулянтной системы, определялась по методу А. Hensen, E. Loeliger в модификации К.М. Бишевского [5]. Уровни растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) и продуктов деградации фибрина (ПДФ) плазмы и сыворотки определялись по оригинальной методике Е.П. Иванова с соавторами [5].

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью пакета SPSS for Windows. Были использованы следующие непараметрические тесты: Манна-Уитни (для сравнения двух независимых выборок), Фридмана (для сравнения более двух зависимых выборок).

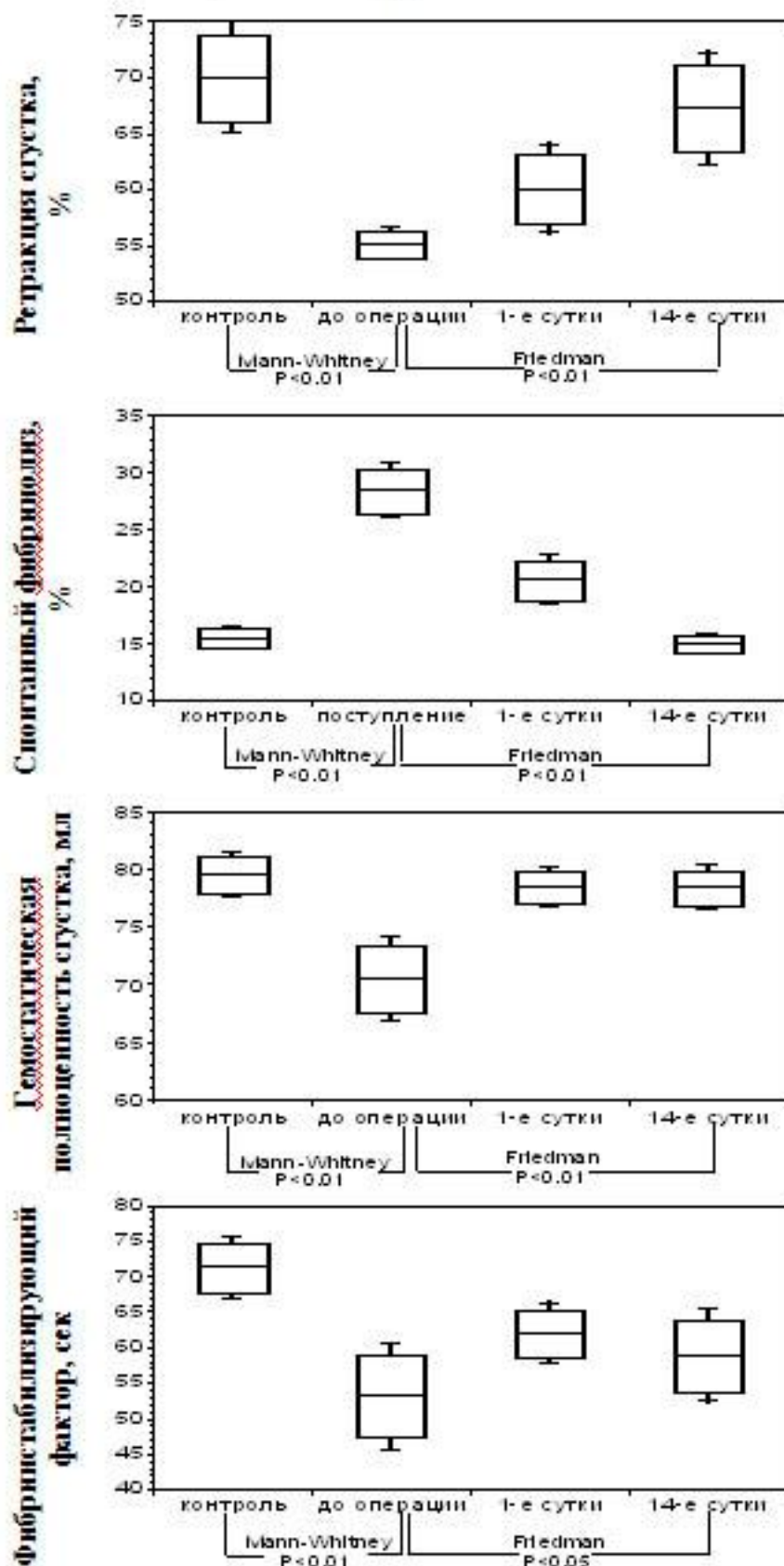
Результаты и обсуждение

Показатели состояния тромбоцитарного гемостаза у пациентов перед операцией (рисунок 1) демонстрируют уменьшение количества кровяных пластинок и снижение их агрегационных свойств, значительно отличающиеся от результатов, полученных при обследовании контрольной группы. Тромбоцитопения и тромбоцитопатия в свою очередь вызывают нарушение ретракции кровяного сгустка (рисунок 2), последний плохо стабилизируется, плохо фиксируется к эндотелиальной выстилке сосуда и легко разрушается. В результате всего этого гемостатически неполноценный сгусток медленно и лишь временно останавливает кровотечение. Все это способствует высокому риску возникновения геморрагических осложнений во время, а также в ранние сроки после оперативного вмешательства.

Рисунок 1. Результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных циррозом печени



**Рисунок 2. Гемостатические свойства кровяного сгустка у больных циррозом печени**

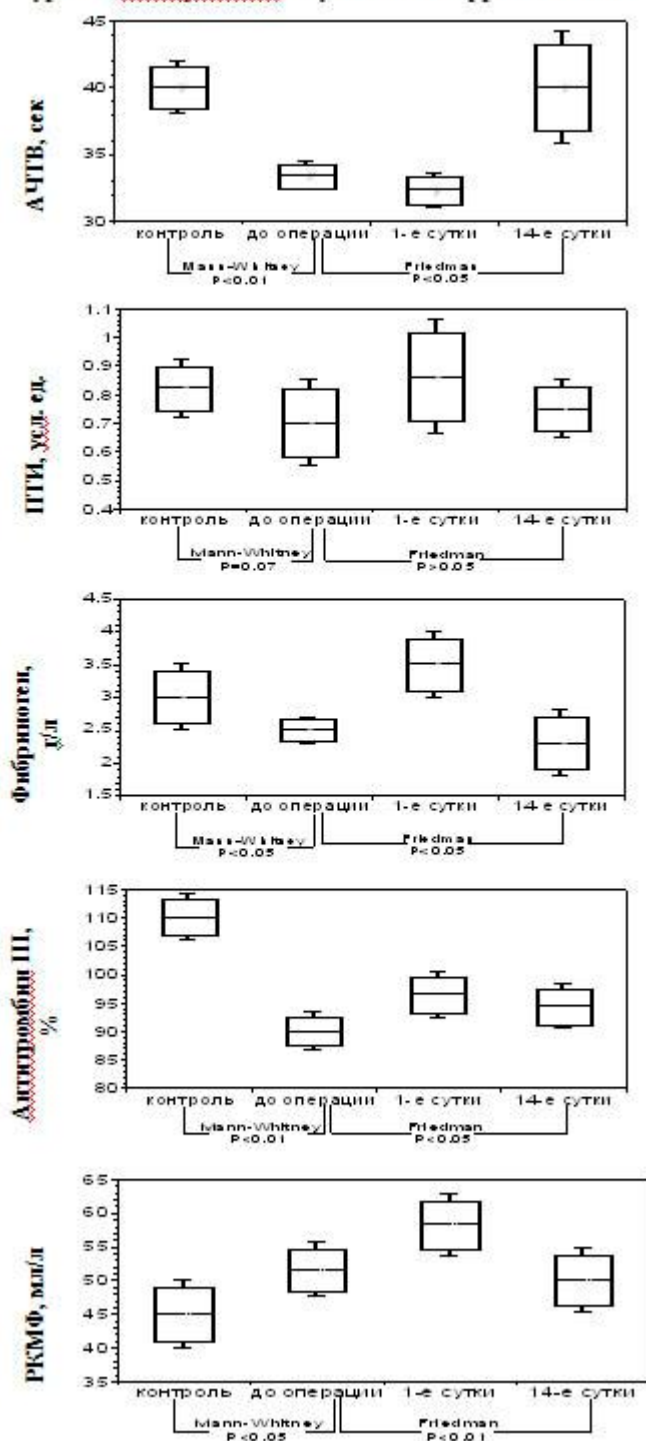


После спленэктомии с 1-х по 14-е сутки происходит постепенное увеличение числа тромбоцитов, нормализация их агрегационных свойств (рисунок 1). Это, несомненно, сказывается и на улучшении гемостатических свойств кровяного сгустка (рисунок 2). Нами отмечено достоверное повышение показателей

ретракции и гемостатической полноценности сгустка. Таким образом, удаление селезенки и, как следствие, ликвидация явлений гиперспленизма благоприятно влияют на тромбоцитарное звено гемостаза и полноценность остановки кровотечения (посткоагуляционная фаза), это в свою очередь способствует снижению риска развития геморрагических осложнений у оперированных больных. Однако не следует упускать из внимания и тот факт, что после спленэктомии в 47% развивается тромбоцитоз, а 93% тромбоэмболических осложнений встречаются именно у этой группы пациентов [21].

При изучении показателей вторичного гемостаза у больных циррозом печени, в сравнении с контрольной группой, до операции нами отмечены достоверные различия, касающиеся всех фаз свертывания крови, включая фибринолитическую и антикоагулянтную системы (рисунок 3). И хотя результаты большинства тестов не вышли за пределы нормы, обратили на себя внимание ряд тенденций, а именно: укорочение АЧТВ, одновременно с удлинением ПВ, умеренное снижение уровня фибриногена и активности антитромбина III. Нами выявлены также косвенные признаки повышенного фибринолитического потенциала системы свертывания крови. Это по мнению некоторых авторов возникает в ответ на возрастающую тромбинемии [17, 19, 23], ранними маркерами которой являются появляющиеся в плазме фибриноген В, РКМФ, а в сыворотке ПДФ. Описанные гемостазиологические сдвиги, но в более выраженной форме могут быть характерны для ДВС в гиперкоагуляционной фазе с начальными признаками коагулопатии потребления [2]. Однако такой дисбаланс может быть вызван и прогрессирующим нарушением функции печени у больных циррозом [9]. Активация системы гемостаза у этих пациентов может быть продиктована снижением антикоагулянтного потенциала [26].

Рисунок 3. Показатели коагуляционного гемостаза и уровня антитромбина III у больных циррозом печени



В ранние сроки послеоперационного периода в первой фазе свертывания крови сохраняются признаки гиперкоагуляции по АЧТВ, несколько увеличивается количество РКМФ, остается повышенным спонтанный фибринолиз. Положительная реакция (2+) на фибриноген В определяется у 70% пациентов. Эти изменения являются результатом нарастающей под воздействием операционной травмы тромбинемии. К 14 дню при неосложненном течении послеоперационного периода нами отмечена нормализация основных показателей гемостазиограмм больных циррозом, перенесших спленэктомию. На это указывают изменения маркеров протромбиназо- и тромбинообразования, нормализация уровня РКМФ в плазме,

ПДФ в сыворотке. Нормализуется спонтанный фибринолиз. Однако сохраняется умеренное снижение фибриногена и уменьшение активности антикоагулянтной системы, что вероятно является следствием нарушения синтетической функции печени.

#### Выводы

1. При развитии явлений вторичного гиперспленизма у больных циррозом печени функциональные изменения первичного звена гемостаза приводят к нарушениям формирования полноценного кровяного сгустка, ослаблению его гемостатических свойств. Это может послужить причиной геморрагических осложнений интраоперационно и в ранние сроки после хирургического вмешательства.
2. У больных циррозом печени наблюдаются множественные разнонаправленные нарушения в системе свертывания крови. С одной стороны, они могут трактоваться как недостаточность синтезирующей функции печени, а с другой – дают основания предположить возможность развития у таких больных внутрисосудистой активации гемостаза, т.е. хронической формы ДВС, что согласуется с данными литературы.
3. Использование только глобальных коагуляционных тестов (АЧТВ, ПВ, количество фибриногена) для оценки системы гемостаза у больных циррозом печени не являются достаточными. Необходимо выполнять гемостазиологическое исследование, дающее более полное представление о состоянии сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев системы свертывания крови.
4. Операционная травма у больных циррозом печени может привести к дисбалансу в регуляторном механизме системы свертывания крови и повлечь за собой развитие распространенных тромботических и геморрагических осложнений. Все это в свою очередь будет способствовать прогрессированию полиорганной недостаточности и влиять на исход заболевания.
5. После спленэктомии отмечается нормализация некоторых показателей, характеризующих состояние системы свертывания крови больных циррозом печени с гиперспленизмом. Это позволяет сделать вывод, что селезенка участвует в возникновении вышеописанных нарушений системы свертывания крови, которые ликвидируются после удаления селезенки.

#### Литература

1. Балуда, В. П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В. П. Балуда [и др.]. Томск, 1980. 313 с.
2. Баркаган, З. С. Геморрагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. М.: Медицина, 1988. 301 с.
3. Дмитриев, В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев. Минск: Бел. наука, 2004. 544 с.
4. Иванов, Е. П. Клиническая интерпретация коагулограмм и гемостазиограмм: метод. рек для учеб занятий на каф гематологии и трансфузиологии / Е. П. Иванов. Минск, 1980. 15 с.
5. Иванов, Е. П. Нормальные и нарушенные функции системы гемостаза, клиничко-лабораторная диагностика кровотечений, тромбозов и ДВС-синдрома: рук. по гемостазиологии / Е. П. Иванов. Минск: Беларусь, 1991. 302 с.



6. Подымова, С. Д. Механизмы нарушений системы гемостаза у больных хроническими диффузными заболеваниями печени: тер. архив / С. Д. Подымова [и др.]. 1990. Т. 62, № 2. С. 72–76.
7. Шерлок, Ш., Дули, Дж. Заболевания печени и желчных путей: практ. рук. / под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: Гэотар Медицина, 1999. 864 с.
8. Ben-Ari, Z. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction / Z. Ben-Ari [et al.] // *Am J Gastroenterol.* 1999. Vol. 94, № 10. P. 2977–2982.
9. De Caterina, M. Haemostasis unbalance in Pugh-scored liver cirrhosis: characteristic changes of plasma levels of protein C versus protein S / M. De Caterina [et al.] // *Haemostasis.* 1993. Vol. 23, № 4. P. 229–235.
10. Ferro, D. High plasma levels of von Willebrand factor as a marker of endothelial perturbation in cirrhosis: relationship to endotoxemia / D. Ferro [et al.] // *Hepatology.* 1996. Vol. 23. P. 1377–1383.
11. Francis, J. L. Acquired dysfibrinogenaemia in liver disease / J. L. Francis, D. J. Armstrong // *J. Clin. Pathol.* 1982. Vol. 35. P. 667–672.
12. Green, G. Abnormal fibrin polymerization in liver disease / G. Green [et al.] // *Br. J. Haematol.* 1976. Vol. 34. P. 427–437.
13. Hu, K.Q. Hyperfibrinolytic activity in hospitalized cirrhotic patients in a referral liver unit / K.Q. Hu [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 1581–1586.
14. Kelly, D. A. Haemostatic problems in liver disease / D. A. Kelly, E. G. Tuddenham // *Gut.* 1986. Vol. 27, № 3. P. 339–349.
15. Kemkes-Matthes, B. Coagulation activation in liver diseases / B. Kemkes-Matthes, H. Bleil, K. J. Matthes // *Thromb. Res.* 1991. Vol. 64, № 2. P. 253–261.
16. Lisman, T. Haemostatic abnormalities in patients with liver disease / T. Lisman, F. W. Leebeek, P. G. de Groot // *J. Hepatol.* 2002. Vol. 37. P. 280–287.
17. Paramo, J. A. Thrombin activation and increased fibrinolysis in patients with chronic liver disease / J. A. Paramo [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 1991. Vol. 2, № 2. P. 227–230.
18. Rocha, E. Acute generalized, widespread bleeding. Diagnosis and management / E. Rocha [et al.] // *Haematologica.* 1998. Vol. 83, № 11. P. 1024–1037.
19. Saliola, M. Enhanced expression of monocyte tissue factor in patients with liver cirrhosis / M. Saliola, R. Lorenzet, D. Ferro // *GUT.* 1998. Vol. 43. P. 428–432.
20. Senzolo, M. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation / M. Senzolo [et al.] // *W.J. Gastroent.* 2006. Vol. 48, № 12. P. 7725–7736.
21. Traetow, W. D. Changing indications for splenectomy. 30 years' experience / W. D. Traetow, P. J. Fabri, L. C. Carey // *Arch. Surg.* 1980. Vol. 115, № 4. P. 447–451.
22. Violi, F. Association between low-grade disseminated intravascular coagulation and endotoxemia in patients with liver cirrhosis / F. Violi [et al.] // *Gastroenterology.* 1995. Vol. 109, № 2. P. 531–539.
23. Violi, F. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal hemorrhage in patients with advanced cirrhosis / F. Violi [et al.] // *Hepatology.* 1992. Vol. 15. P. 672–676.
24. Vukovich, T. Haemostasis activation in patients with liver cirrhosis / T. Vukovich [et al.] // *Thromb Res.* 1995. Vol. 77, № 3. P. 271–278.