

НАРУШЕНИЕ СОСУДИСТО – ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

З.Ч. КУРБОНОВА

Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ВИРУС ЭТИОЛОГИЯЛИ СУРУНКАЛИ ГЕПАТИТ ВА ЖИГАР ЦИРРОЗИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ГЕМОСТАЗ ТОМИР – ТРОМБОЦИТАР БОСҚИЧИ БУЗИЛИШЛАРИ

З.Ч. КУРБОНОВА

Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

VIOLATION OF VASCULAR – PLATELET PHASE OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS OF THE VIRAL ETIOLOGY

Z.Ch. KURBONOVA

Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent

Вирус этиологияли жигар циррозида тромбоцитопения кузатилади, тромбоцитлар адгезив ва агрегацион хусусиятлари бузилади. Гемостаз томир – тромбоцитар босқичи бузилиши вирус этиологияли жигар циррозида вирус аниқланмаган жигар циррозига нисбатан кучлироқ намоён бўлади. Гепатит С вируси аниқланган жигар циррозида суяк кўмигида қон яратиши бузилади В, В+Д гепатит вируси аниқланган жигар циррозида гиперспленизм белгиси устунлиги аниқланди.

Калит сўзлар: жигар циррози, вирусли гепатит, қон ивувчи тизим, гемопоэз, гиперспленизм.

There are thrombocytopenia, infringement of adhesive and aggregating properties of thrombocytes in liver cirrhosis of a viral etiology. The decrease activity of the vascular – platelet part of the coagulation system was more pronounced in patients with viral liver cirrhosis compared with non - viral liver cirrhosis. Cirrhosis of the C viral etiology was accompanied by more significant changes in the process of hemocytopoiesis in the bone marrow, but signs of hypersplenism prevailed in liver cirrhosis B or B+D viral etiology.

Key words: liver cirrhosis, viral hepatitis, coagulation system, hemopoiesis, hypersplenism.

Актуальность проблемы. Печень играет центральную роль в поддержании гемостаза, так как большинство коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоэза синтезируются гепатоцитами. Следовательно, хронические или острые заболевания печени часто имеют глубокое воздействие на систему гемостаза. Доля вирусной этиологии циррозов печени (в исходе хронических гепатитов В, С, В+D) составляет от 10 до 23,5% всех циррозов [2, 5]. В последние годы увеличилось количество циррозов в исходе вирусного гепатита С до 30,3% [4, 1]. При циррозе печени изменения в системе гемостаза носят комплексный и разнонаправленный характер. Сложные и неоднозначные изменения в системе гемостаза у пациентов с нарушением функций печени могут приводить к различным осложнениям. Кровотечение является наиболее распространенным клиническим проявлением как за счет тромбоцитопении и тромбоцитопатии, так и за счёт нарушения синтеза факторов свертывания, а также активации фибринолиза [3].

Такие геморрагические осложнения, как гематомы, геморрагическая пурпура, носовое кровотечение, кровотечение из десен, меноррагии и кровотечения, могут быть обусловлены дефектами гемостаза [6]. Разработки по комплексной

оценке нарушений гемостатического гомеостаза при хронической патологии печени находятся в стадии поиска решения этой проблемы. Многие патогенетические аспекты геморрагического синдрома и роль в нем гемостатических сдвигов при хронических заболеваниях печени остаются не изученными. Своевременная диагностика нарушений гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии и проведение соответствующей гемостатической терапии позволит сократить риск возникновения геморрагических осложнений. В связи с этим нами предпринято данное исследование.

Цель исследования - проведение сравнительной клинко - лабораторной характеристики нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии.

Материалы и методы исследования. Данная работа выполнялась в гепатобилиарном отделении 1 клиники Ташкентской Медицинской Академии с 2016 по 2018 годы. В исследование включены 60 больных с циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии и 20 больных с циррозом печени невирусной этиологии в стадии декомпенсации класса В по Чайлду-Пью, а также 40 больных с хроническими вирусными гепатитами средней активности течения. I группу составили 21 боль-

ных ЦП с позитивным вирусом гепатита В, II группу 16 больных ЦП с позитивными вирусами гепатита В и D, III группу 23 больных ЦП с положительным результатом вируса гепатита С, IV группа больных состояла из 20 больных с циррозом печени невирусной этиологии. V и VI группы включали 20 больных с вирусным гепатитом В и 20 больных вирусным гепатитом С соответственно. Из них мужчин – 70 (58,33%) и женщин – 50 (41,67%). Возраст больных колебался от 21 до 69 лет, средний возраст обследованных составил $49,4 \pm 12,9$ лет. Все больные были с длительным сроком хронического заболевания печени, давность ЦП составила в среднем $4,15 \pm 1,74$ лет. Среди больных лица репродуктивного возраста составляли 44,67%. Контрольную группу составляли 20 пациентов, которые не страдали заболеваниями печени и желчных путей, с негативными результатами на маркеры гепатита В и С.

Использованы гематологические, гемостазиологические методы исследования, а также методы вариационной статистики. Гематологические исследования проводились на гематологическом анализаторе «Mindrey» 3000 (China), микрокопические исследования тромбоцитов проводились на световом микроскопе «Микромед» (Россия), коагулограмму исследовали на коагулометре «Clot» с использованием набора реагентов «Human».

Результаты и обсуждение. Для исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза было проведено общий анализ периферической крови с подсчетом тромбоцитов, адгезивная, агрегационная функции тромбоцитов.

При исследовании периферической крови было обнаружено, что в основных группах с циррозом печени имеется отчетливая тенденция к умеренной тромбоцитопении. Так средние значения тромбоцитов у больных I группы составило $144 \pm 23,6 \times 10^9/\text{л}$, а у пациентов II группы этот показатель оказался $147 \pm 36,9 \times 10^9/\text{л}$, в III группе количество тромбоцитов было значительно снижено – $106 \pm 32,6 \times 10^9/\text{л}$. В IV, V и VI группах количество тромбоцитов было в пределах нормы,

что составляло $192 \pm 25,7 \times 10^9/\text{л}$, $231 \pm 30,6 \times 10^9/\text{л}$ и $234 \pm 32,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Количество тромбоцитов в контрольной группе был $256 \pm 43,7 \times 10^9/\text{л}$ (диаграмма 1).

При анализе полученных данных было выявлено, что тромбоцитопения чаще выявлялась у больных с ЦП С вирусной этиологии, которое оказалось в 1,5 раза чаще, чем при ЦП В вирусной этиологии. Показатели красной части крови у больных характеризовались умеренным снижением количества эритроцитов в II группах $3,09 \pm 0,31 \times 10^{12}/\text{л}$ и $3,03 \pm 0,16 \times 10^{12}/\text{л}$ соответственно, количество эритроцитов в III группе составило $3,28 \pm 0,33 \times 10^{12}/\text{л}$ и в IV группе $3,39 \pm 0,48 \times 10^{12}/\text{л}$. В V и VI группах этот показатель был незначительно снижен по отношению к контрольной группе: $3,49 \pm 0,55 \times 10^{12}/\text{л}$ и $3,55 \pm 0,39 \times 10^{12}/\text{л}$ соответственно, а у больных контрольной группы количество эритроцитов было $4,02 \pm 0,57 \times 10^{12}/\text{л}$. Анемия тяжелой степени чаще была диагностирована у больных, перенесших кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, в II и III группах.

Ещё одним показателем, подтверждающий гиперспленизм при циррозе печени, является количество лейкоцитов. Средний показатель количества лейкоцитов были в пределах нормы во всех группах (табл. 1).

Так, у 9 (30%) больных I группы и у 7 (35%) больных II группы количество лейкоцитов было снижено и в среднем составляло $3,2 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$ и $3,14 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. В III группе у 4 (13,33%) и в IV группе у 2 (10%) больных имелись снижение количества лейкоцитов, что $3,32 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$ и $3,45 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$. В V и VI группах этот показатель не отличался от показателя контрольной группы: $6,01 \pm 0,68 \times 10^9/\text{л}$, $5,53 \pm 0,74 \times 10^9/\text{л}$ и $6,25 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Причиной тромбоцитопении при циррозе печени В и В+D вирусной этиологии являлось в основном гиперспленизм. При гиперспленизме происходит задержка и разрушение форменных элементов крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в гипертрофированной селезенке.

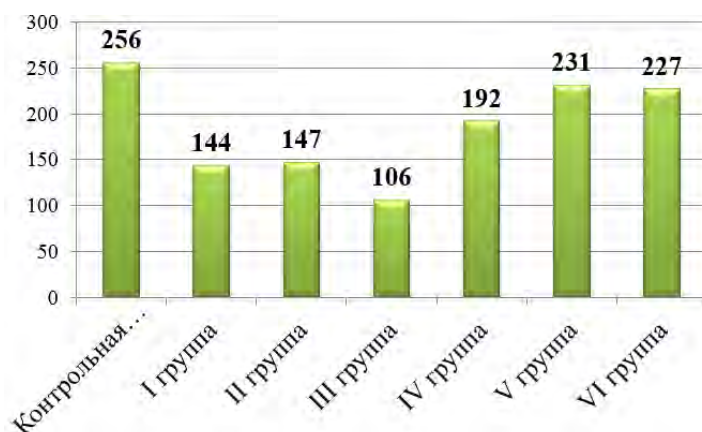


Диаграмма 1. Количество тромбоцитов

Показатели периферической крови у больных ЦП и хроническими вирусными гепатитами В и С

Группы	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$
Контрольная группа n=20	$256 \pm 43,7^*$	$4,02 \pm 0,57^*$	$7,89 \pm 0,81^*$
I группа, n=30	$144 \pm 23,6^*$	$3,09 \pm 0,31^*$	$4,09 \pm 0,65^*$
II группа, n=20	$147 \pm 36,9^*$	$3,03 \pm 0,16^*$	$5,02 \pm 0,78^*$
III группа, n=30	$106 \pm 32,6^*$	$3,28 \pm 0,33^*$	$7,22 \pm 0,98^*$
IV группа, n=20	$192 \pm 25,7^*$	$3,39 \pm 0,48^*$	$8,32 \pm 0,54^*$
V группа, n=21	$231 \pm 30,6^*$	$3,49 \pm 0,55^*$	$6,65 \pm 0,85^*$
VI группа, n=20	$234 \pm 32,8^*$	$3,55 \pm 0,39^*$	$6,32 \pm 0,88^*$

Примечание: * - $P < 0.05$, ** - $P < 0.01$, *** - $P < 0.001$ достоверно по отношению к контрольной группе.

Хотя гиперспленизм при циррозе печени С вирусной этиологии был намного меньше, чем при циррозе печени В и В+Д вирусной этиологии, имелась выраженная тромбоцитопения именно в этой группе. Для определения причинно-следственных связей тромбоцитопении при циррозах печени вирусной этиологии у 15 больных I и II групп и у 14 больных III группы была проведена стерильная пункция для анализа миелогаммы. Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга показал, что в I и II группах в костном мозге преобладали тромбоцитсодержащие и тромбоцит отшнуровывающие мегакариоциты, что свидетельствует о нормальной выработке тромбоцитов костным мозгом. В III группе в костном мозге преобладали голаядерные и недействительные мегакариоциты (мк), свидетельствующие об угнетении выработки тромбоцитов в костном мозге. Это свидетельствовало о том, что в первой группе больных выработка тромбоцитов в костном мозге не нарушена, а тромбоцитопения является в основном следствием гиперспленизма. При циррозе С вирусной этиологии причиной тромбоцитопении оказалось нарушение выработки тромбоцитов в мегакариоцитах, за счет чего тромбоцитопения оказалась более глубокой. Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза показало, что у больных основных групп по сравнению с контрольной группой имеет место отчетливое снижение состояния адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов. Изучение адгезивной способности тромбоцитов показало, что

при циррозах печени и хронических вирусных гепатитах В и С этот показатель был отрицательный или снижен у части больных.

По данным исследования, в первой группе у 3 (14,29%) больных имелось нарушение адгезии $13,12 \pm 1,8\%$, во второй группе у 3 (18,75%) больных адгезия была отрицательной, у 2 (12,5%) больных был $12,5 \pm 2,2\%$. Наиболее выраженные изменения в адгезивной способности тромбоцитов были выявлены в третьей группе: у 2 (8,69%) больных адгезия была отрицательной, а у 6 (26,09%) больных адгезия была снижена $9,88 \pm 5,8\%$. У больных четвертой группы только у одного больного адгезия тромбоцитов была снижена и составила 18%. Показатели адгезивной способности тромбоцитов оказались адгезивной способности тромбоцитов пятой и шестой групп мало отличались от данных контрольной группы: $30,8 \pm 4,5\%$, $34,9 \pm 6,1\%$ и $32,1 \pm 6,2\%$ соответственно. Изучение агрегационных свойств тромбоцитов проводилось в двух разведениях гемолизат - агрегационного теста: первое разведение 10^{-2} (ГАТ 10^{-2}) и второе разведение 10^{-6} (ГАТ 10^{-6}). Имелись выраженные нарушения агрегации тромбоцитов, особенно наглядно это показывал гемолизат - агрегационный тест во втором разведении. Так, в I группе время агрегации в первом и втором разведениях оказалось удлинённым, что свидетельствовало о преобладании гипокоагуляции составило $110,37 \pm 12,66$ сек и $135,8 \pm 8,65$ сек. соответственно.



Диаграмма 2. Характеристика мегакариоцитов в разных группах

Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ЦП В и С вирусной этиологии, М±м

Показатели гемостаза	ГАТ 102, сек	ГАТ 106, сек
Контрольная группа, n=20	15,5 ± 0,69*	33,24 ± 0,39*
I группа, n=30	110,37±12,66*	135,8 ± 8,65*
II группа, n=20	105,85 ± 9,23*	132,34 ± 1,32*
III группа, n=30	75,7 ± 15,65*	113,22 ± 18,26*
IV группа, n=20	70,65 ± 11,25*	113,57 ± 12,25*
V группа, n=21	38,96 ± 5,53*	32,35 ± 6,23*
VI группа, n=20	75,65 ± 17,88*	53,45 ± 8,96*

Примечание: *- достоверность по отношению к контрольной группе (p < 0,05)

Во II группе наблюдались аналогичные изменения двух разведений: 105,85±9,23 и 132,34±1,32 сек. В III группе ГАТ 10⁻² был 75,7 ± 15,65 сек, ГАТ 10⁻⁶ составил 113,22 ± 18,26 сек. Показатели ГАТ двух разведений IV группы были следующие: ГАТ 10⁻² 70,65 ± 11,25 сек, ГАТ 10⁻⁶ 113,57 ± 12,25 сек. В V и VI группах по показателям ГАТ имелись значительные изменения в сторону гипокоагуляции: ГАТ 10⁻² 38,96 ± 5,53 сек и 32,35 ± 6,23 сек, ГАТ 10⁻⁶ 75,65 ± 17,88 сек и 53,45 ± 8,96 сек. соответственно. В контрольной группе эти показатели были следующие: ГАТ 10⁻² 15,5 ± 0,69 сек и ГАТ 10⁻⁶ 33,24 ± 0,39 сек.

Выраженное снижение агрегационных свойств тромбоцитов наблюдалось в первом и втором разведениях гемолизат - агрегационного теста в I, II, III и IV группах. У больных V и VI групп с хроническими гепатитами В и С также имелись значительные нарушения гемолизат-агрегационного теста в двух разведениях по сравнению с контрольной группой.

Выводы. 1. Имеются существенные отклонения в сторону гипокоагуляционного сдвига в виде тромбоцитопении, ухудшением адгезивных и особенно агрегационных свойств тромбоцитов уже на стадии хронического гепатита. 2. Понижение активности сосудисто - тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови более выраженным в группе у больных ЦП с вирусным гепатитом В, В+Д и С по сравнению с циррозом печени невирусной этиологии. 3. Цирроз печени С вирусной этиологии сопровождался более существенными изменениями процесса гемоцитопоза в красном костном мозге, в то время как при циррозе печени В и В+Д вирусной этиологии преобладали признаки гиперспленизма: тромбоцитопении, анемии и лейкопении.

Литература:

1. Бобров А.Н., Беякин С.А., Плюснин С.В. Смертельные осложнения у больных циррозом печени по данным 15-летнего наблюдения (1996–2010гг.) в многопрофильном госпитале //Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2011. – т. 21. – №1. – С. 148-153.

2. Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю. Хроническая абдоминальная ишемия //С учасн. медичн. технол. – 2010. - №2. – С. 81-90.

3. Куркина И.А. Волкова М.В., Маевская М.В. Ивашкин В.Т. Геморрагический синдром при циррозе печени //Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктोल. – 2012. – т.22. – №6. – С. 14-21.

4. Никифорова О.Е., Бессонова Е.Н., Строганова О.А. Особенности гемостаза для проведения альбуминового диализа у больных с терминальной стадией хронических заболеваний печени // Вестник уральской медицинской академии науки. – 2011. - № 1 (33). – С. 44-47.

5. Ющук Н.Д. Эпидемиология инфекционных болезней: учебное пособие. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 496с.

6. Lisman T, Porte R.J. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. Blood 2010; 116 (6): 878–85.

НАРУШЕНИЕ СОСУДИСТО – ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

З.Ч. КУРБОНОВА

Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент

При циррозе печени вирусной этиологии имеются тромбоцитопения, ухудшение адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов. Понижение активности сосудисто- тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови более выраженным в группе у больных ЦП с вирусной этиологии по сравнению с циррозом печени невирусной этиологии. Цирроз печени С вирусной этиологии сопровождался более существенными изменениями процесса гемоцитопоза в красном костном мозге, в то время как при циррозе печени В и В+Д вирусной этиологии преобладали признаки гиперспленизма.

Ключевые слова: цирроз печени, вирусный гепатит, свёртывающая система, гемоцитопоз, гиперспленизм.