

© **Е.Р. Ганеева, И.Л. Гуляева, А.В. Попов**

*ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России,*

г. Пермь, Россия

СИСТЕМА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Аннотация. Обследовано 76 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в возрасте от 24 до 72 лет. Контрольную группу составили 22 человека в возрасте от 21 до 34 лет, без патологии гепато-билиарной системы. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – больные калькулезным холециститом без нарушения оттока желчи по общему желчному протоку (ОЖП) – 23 человека; 2-я группа – больные ЖКБ с нарушением оттока желчи по ОЖП – 53 человека. Оценивали показатели гемостазиограммы: активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрация фибриногена, Хагеман-зависимый фибринолиз. Нарушения в системе гемостаза наблюдались как в группе пациентов с механической желтухой, так и без нее. Наклонность к тромбофилии, проявляющаяся одновременным удлинением времени ХЗФ и гиперфибриногенемией, отмечена у 8,7 % больных ЖКБ без обструкции ОЖП и у 3,8 % больных с механической желтухой. Удлинение АПТВ, свидетельствующее о сдвиге потенциала свертывания крови в сторону гипокоагуляции, чаще наблюдалось у больных с механической желтухой. Удлинение ПТВ, вероятно, связано с нарушением синтеза факторов свертывания в печени и снижением всасывания витамина К из-за нарушения поступления желчи в кишечник. Также часто регистрировались разнонаправленные сдвиги в коагуляционном каскаде. Для больных холелитиазом характерно ослабление активности фибринолиза.

Ключевые слова: калькулезный холецистит, система свертывания крови, фибринолиз, механическая желтуха, холецистэктомия.

© **Ganeeva E.R., Gulyaeva I.L., Popov A.V.**

Perm State University of Medicine named after E.A. Wagner

Perm, Russia

HEMOCOAGULATION SYSTEM IN PATIENTS WITH CALCULOUS CHOLECYSTITIS

Abstract. The study involved 76 patients with cholelithiasis, aged 24–72 years. The control group included 22 persons aged 21–34 years, with no pathology of the hepato-biliary system. The patients were divided into 2 groups: group 1 – patients with calculous cholecystitis (CC) without violations of bile outflow in the general bile duct (GBD) – 23 persons; group 2 – patients with cholelithiasis with violations of bile outflow in the CBD – 53 people. We evaluated the parameters of hemostasiogram: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time, fibrinogen concentration, Hageman-dependent fibrinolysis (HDF).

Hemostatic disorders were observed in both the groups of patients with obstructive jaundice and without it. Tendency to thrombophilia manifesting in simultaneous lengthening of HDF time and hyperfibrinogenemia was observed in 8.7 % of patients with cholelithiasis without obstruction of the common bile duct, and in 3.8 % of patients with obstructive jaundice. Elongation of APTT, indicating a shift in the potential of blood clotting to hypocoagulation, was often observed in patients with mechanical jaundice. Lengthening of PT was probably due to impaired synthesis of clotting factors in the liver and

decreased absorption of vitamin K for violation of the flow of bile into the intestine. Also multidirectional changes in the coagulation cascade were reported. Reduced activity of fibrinolysis was detected in patients with cholelithiasis.

Keywords: calculous cholecystitis, hemocoagulation system, obstructive jaundice, fibrinolysis, cholecystectomy.

Калькулезный холецистит является одним из наиболее распространенных хирургических заболеваний органов брюшной полости [3]. Ведущим методом лечения пациентов с холелитиазом является холецистэктомия. По мере внедрения хирургических технологий, в том числе и лапароскопических технологий холецистэктомии, появляется все больше данных о различных осложнениях, и прежде всего тромбоэмболических (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром) [7]. В связи с этим является актуальным изучение состояния системы гемостаза у больных холелитиазом в дооперационном периоде с целью предупреждения развития венозного тромбоэмболизма и других гемостазиологических осложнений в процессе и после хирургического вмешательства.

Цель настоящего исследования – изучение состояния системы гемостаза у больных калькулезным холециститом, поступивших в хирургический стационар для оперативного лечения.

Материалы и методы. Исследования проводились на кафедре госпитальной хирургии ГБОУ ВПО ПГМА им . ак. Е.А. Вагнера Минздрава России на базе первого и второго хирургических отделений ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница». Обследовано 76 больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в возрасте от 24 до 72 лет, поступивших в стационар для оперативного лечения. На основании клинических, инструментальных и лабораторных данных все пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа – больные калькулезным холециститом без нарушения оттока желчи по общему желчному протоку (ОЖП) – 23 человека (8 мужчин и 15 женщин); 2-я группа – больные ЖКБ с нарушением оттока желчи по ОЖП – 53 человека (3 мужчин и 50 женщин). Контрольную

группу составили 22 человека (8 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 21 до 34 лет, у которых клинически и лабораторно не было выявлено признаков патологии гепато-билиарной системы.

Состояние системы гемостаза оценивалась по стандартным тестам гемостазиограммы: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Саен (1968); концентрация фибриногена (ФГ) по Clauss; протромбиновое время (ПТВ) по Quik (1966); тромбиновое время (ТВ) по Biggs и Macfarlane (1962); Хагеман-зависимый фибринолиз (ХЗФ) по А.Г. Архипову и Г.Ф. Еремину (1985).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета Statistica 10. Сравнение двух рассматриваемых групп проводили по критерию Манна-Уитни. Статистически значимыми считались такие различия, при которых $p \leq 0,05$. Количественные признаки представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – его стандартное отклонение. Для исследования связи между параметрами использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Нарушения в системе гемостаза наблюдались как в группе пациентов с механической желтухой (с обструкцией ОЖП, с нарушением оттока), так и без нее (табл. 1). Однако у больных с обструкцией ОЖП отклонение гемостазиологических параметров от нормы встречались чаще, чем у лиц без механической желтухи (без обструкции, без нарушения оттока) (98,1 и 78,3 %, соответственно; $p = 0,018$).

Изменения в гемостазиограмме носили различный характер. Наклонность к тромбофилии, проявляющаяся одновременным удлинением времени ХЗФ и гиперфибриногенемией, отмечена у 8,7 % больных ЖКБ без обструкции ОЖП и у 3,8 % больных холелитиазом, осложненным механической желтухой. Известно, что АПТВ является общим тестом для получения представления об активности коагуляционного каскада крови [2]. Удлинение АПТВ, свидетельствующее о сдвиге потенциала свертывания

крови в сторону гипокоагуляции, чаще наблюдалось у больных с механической желтухой, чем без нее (77,0 и 39,1 %, соответственно; $p = 0,0001$).

Таблица 1

Показатели гемостаза у больных ЖКБ

Показатели	Здоровые лица (n = 22)	Без нарушения оттока (n = 23)	С нарушением оттока (n = 53)
АПТВ, с	30,38 ± 0,29	33,44 ± 1,19	40,46 ± 2,70* **
ПТВ, с	14,89 ± 0,42	18,78 ± 0,72*	20,84 ± 1,34*
ТВ, с	16,04 ± 0,22	18,76 ± 0,55*	19,00 ± 0,61*
Фибриноген, г/л	2,98 ± 0,14	4,82 ± 0,27*	5,08 ± 0,20*
ХЗФ, мин	7,54 ± 0,43	28,17 ± 5,09*	27,83 ± 3,03*

Примечание: * – различие значимо ($0,05 < p$) по сравнению с показателями здоровых лиц;

** – различие значимо ($p < 0,05$) по сравнению с показателями группы без нарушения оттока.

В обеих группах у части пациентов отмечалось удлинение ПТВ. Известно, что подобные нарушения чаще всего связаны со снижением синтеза факторов протромбинового комплекса (VII, X, V, II) при нарушении белковосинтетической функции печени [6]. Этот факт подтверждается наличием отрицательной корреляции между показателями ПТВ и концентрацией общего белка крови в обеих группах больных ($R = -0,27$; $p = 0,026$). Обращает на себя внимание, что у пациентов с механической желтухой удлинение времени данного теста отмечалось чаще, чем у лиц без обструкции ОЖП (у 64,1 и у 47,8 % , соответственно; $p = 0,02$). В связи с этим можно предположить, что причиной удлинения ПТВ является не только снижение синтеза белка в гепатоцитах, но и отсутствие реакции карбоксилирования факторов свертывания на фоне уменьшения всасывания жирорастворимого витамина К в 12-перстной кишке из-за нарушения оттока желчи [6].

Наряду с описанными изменениями гемостаза часто регистрировались разнонаправленные сдвиги в коагуляционном каскаде (дискоагуляция) – одновременное удлинение времени клоттинговых тестов (АПТВ, ПТВ, ТВ),

увеличение концентрации фибриногена и снижение активности фибринолиза (удлинение времени ХЗФ). У больных с механической желтухой подобные патологические изменения наблюдались чаще, чем у пациентов без обструкции (66,0 и 43,5 % , соответственно; $p = 0,007$).

Фибриноген представляет собой гликопротеин, секретирующийся гепатоцитами в кровь. Кроме того, что он является фактором свертывания крови (фактор I), он также регулирует и некоторые реакции фибринолиза, процесса растворения сгустков крови, – связывает избыточный тромбин (поэтому фибриноген также называют антитромбин I) и активирует пламиноген. В связи с этим заболевания с изменением структуры или концентрации фибриногена могут проявляться и кровотечением, и тромбозом, а также в некоторых случаях их сочетанием [2].

Доказано, что заболевания печени часто сопровождаются появлением патологических форм фибриногена (дисфибриногенемией). Формирование большого отрицательного заряда фибриногена вследствие присоединения к нему сиаловых кислот при гепатите, циррозе и холелитиазе служит причиной нарушения полимеризации фибрина [1]. Одновременное удлинение тромбинового времени и увеличение концентрации фибриногена свидетельствует о наличии дисфибриногенемии [5]. Учитывая, что у 26 % больных в обеих группах одновременно выявляется гиперфибриногенемия и удлинение ТВ, можно предположить, что у этих пациентов образуется большое количество аномального фибриногена.

Нами установлено, что для больных холелитиазом характерным является ослабление активности фибринолиза. Удлинение времени ХЗФ у больных с желчной гипертензией отмечалось в 79,3 % случаев, а у пациентов без механической желтухи – в 47,8 % ($p = 0,0005$). Увеличение этого показателя свидетельствует о депрессии внутреннего механизма активации фибринолиза, что может быть обусловлено нарушением синтеза пламиногена и факторов каллекреин-кининовой системы в печени, а также

уменьшением активирующего плазминоген потенциала со стороны фибриногена вследствие дисфибриногенемии [4].

Учитывая, что оперативное вмешательство является дополнительным повреждающим фактором для системы гемостаза, считаем целесообразным с целью своевременного предупреждения тромбофилических и геморрагических осложнений у больных холелитиазом контролировать показатели гемостазиограммы не только перед проведением холецистэктомии, но и в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Желчнокаменная болезнь часто сопровождается разнонаправленными изменениями в системе гемостаза, проявляющимися тромбофилическими состояниями, склонностью к кровоточивости и нарушениями смешанного характера.

2. Патологические изменения в системе гемостаза у больных холелитиазом затрагивают как коагуляционный каскад, так и систему фибринолиза.

3. Механическая желтуха при желчнокаменной болезни является фактором, способствующим более выраженным нарушениям в коагуляционном каскаде и фибринолизе.

Список литературы:

1. *Антонян А.А.* Особенности течения хронического холецистита в сочетании с хроническим гепатитом: клинико-биохимические и морфологические аспекты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов: 2003. – 26 с.
2. *Баркаган З.С.* Гемостаз. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева, 3-е изд., переработ. и дополнен. – М.: Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – С. 9–147.
3. *Григорьева И.Н., Никитин Ю.П.* Распространенность желчнокаменной болезни в различных регионах // Клиническая медицина. – 2007. – № 9. – С. 27–30.

4. Chernecky C. C., Berger B. J. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. – 5th ed. – Saunders Elsevier, 2008. – 1232 p.

5. Cunningham M.T., Brandt J.T., Laposata M. et al. Laboratory Diagnosis of Dysfibrinogenemia // *Arch Pathol Lab Med.* – 2002. – Vol. 126 (4). – P. 499–505.

6. Papadopoulos V., Filippou D., Manolis E., Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice // *Gastrointestin Liver Dis.* – 2007. – № 16 (2). – P. 177–186.

7. Papaziogas B., Koutelidakis I., Kabaroudis A. Modifications of coagulation and fibrinolysis mechanism in laparoscopic vs. open cholecystectomy // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – Vol. 54 (77). – P. 1335–1338.

References

1. Antonyan A.A. Osobennosti techeniya khronicheskogo kholetsistita v sochetanii s khronicheskim gepatitom: kliniko-biokhimicheskie i morfologicheskie aspekty: Avtoref. dis. kand. med. nauk [Peculiarities of the course of chronic cholecystitis combined with chronic hepatitis: clinical-biochemical and morphological aspects: summary ... cand. med. science thesis]. *Saratov*, 2003. 26 p. (in Russian).

2. Barkagan Z.S. Gemostaz. Rukovodstvo po gematologii [Hemostasis. Guide on hematology]. Edited by A.I. Vorobyev. Moscow: N'yudiamed, 2005, vol. 3, pp. 9–147 (in Russian).

3. Grigor'eva I.N., Nikitin Yu.P. Rasprostranennost' zhelchno-kamennoy bolezni v razlichnykh regionakh [Insidence of cholelithiasis in different regions]. *Klinicheskaja medicina*, 2007, no. 9, pp. 27–30 (in Russian).

4. Chernecky C.C., Berger B.J. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. 5th ed. Saunders Elsevier, 2008. 1232 p.

5. Cunningham M.T., Brandt J.T., Laposata M. et al. Laboratory Diagnosis of Dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med*, 2002, vol. 126 (4), pp. 499–505.

6. Papadopoulos V., Filippou D., Manolis E., Mimidis K. Haemostasis impairment in patients with obstructive jaundice. *Gastrointestin Liver Dis*, 2007, no. 16 (2), pp. 177–186.

7. Papaziogas B., Koutelidakis I., Kabaroudis A. Modifications of coagulation and fibrinolysis mechanism in laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology*, 2007, vol. 54 (77), pp. 1335–1338.

Ганеева Елена Рудольфовна – старший преподаватель кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (тел.: (342)217-10-31, e-mail: ganeevaperm@mail.ru).

Гуляева Инна Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (тел.: (342)217-10-31 e-mail: pimenova774@yandex.ru).

Попов Александр Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (тел.: (342)217-10-31, e-mail: avropov8@mail.ru).

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петropавловская, 26.

Ganeeva Elena Rudolfovna – senior teacher of the department of pathologic physiology, Perm State University of Medicine named after E.A. Wagner (tel. (342)217-10-31, e-mail: ganeevaperm@mail.ru).

Gulyaeva Inna Leonidovna – Doctor of Medical Science, docent, head of the department of pathologic physiology, Perm State University of Medicine named after E.A. Wagner (tel. (342)217-10-31, e-mail: pimenova774@yandex.ru).

Popov Aleksander Vladimirovich- Doctor of Medical Science, docent, associate professor of the department of hospital surgery, Perm State University of Medicine named after E.A. Wagner (tel. (342)217-10-31, e-mail: avpopov8@mail.ru).

Perm State Medical University named after E.A. Wagner, 26, Petropavlovskaya street, Perm, 614990, Russia.