



М. І. Покидько, І. М. Вовчук,  
В. А. Кацал, М. А. Гудзь,  
В. П. Юрчак

## ЗМІНИ ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОГО ПОТЕНЦІАЛУ КРОВІ У ХВОРИХ НА БІЛІАРНИЙ СЕПСИС

Вінницький національний  
медичний університет  
імені М. І. Пирогова

© Колектив авторів

**Резюме.** У роботі представлено зміни регуляції агрегатного стану крові у 78 хворих з біліарним сепсисом, які лікувалися на базі Вінницького центру хірургії печінки, позапечінкових жовчних шляхів та підшлункової залози.

**Ключові слова:** біліарний сепсис, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, агрегатний стан крові.

### Вступ

Проблема сепсису, незважаючи, на значний прогрес медичних технологій, постійно перебуває в центрі дискусії хірургів і анестезіологів. Розроблені стандарти, клінічні протоколи лікування хворих на абдомінальну патологію не зменшують кількість септичних ускладнень, розвиток синдрому системної запальної відповіді та полі органної недостатності. Такий стан речей значною мірою визначає термінальну стадію захворювань органів черевної порожнини, що супроводжуються прогресуванням механічної жовтяниці [3]. Саме наростання ендогенної інтоксикації та полі органної недостатності є основними причинами летальності у хворих з найважчими захворюваннями органів панкреатодуоденальної зони і позапечінкових жовчних шляхів. Їх перебіг залежить від тяжкості основного захворювання, ступеня, тривалості міліарної обструкції, вірулентності мікрофлори, адаптаційної здатності організму.

Розвиток біліарного сепсису (БС) пов'язаний з надмірною внутрішньо судинною гемокоагуляцією, тяжким ендотоксикозом, поліорганною недостатністю, як у самому органі, так і в оточуючих тканинах, що й зумовлює високу летальність [4]. Тяжкість токсико-септичного біліарного синдрому корелює з ступенем важкості основного захворювання, тривалістю міліарної обструкції та вірулентністю мікрофлори. У розвитку ускладнень біліарного сепсису особливого значення набувають системні порушення регуляції агрегатного стану крові, здатні призвести до поліорганної недостатності [2, 5].

### Мета досліджень

Оцінити особливості змін у системі регуляції агрегатного стану крові у хворих на біліарний сепсис.

### Матеріали та методи досліджень

На базі хірургічної клініки кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова та Вінницького центру хірургії печінки, позапечінкових жовчних шляхів та підшлункової залози

за період 2005–2015 роки обстежено 78 хворих на БС.

Дослідження системи регуляції агрегатного стану крові включало комплексну оцінку первинного і коагуляційного гемостазу, протизгортаючої активності крові. Інтенсивність першої стадії гемокоагуляції – тромбіногенезу – аналізували за хронометричними показниками, що дозволяють визначити швидкість утворення ІІ фактора за зовнішнім (протромбіновий час) і внутрішнім (час рекальцифікації плазми крові, активований парціальний тромбопластиновий час) механізмами згортання крові. Інтенсивність фібриногенезу оцінювали за тромбіновим часом, стан структурної гемокоагуляції – за вмістом у крові фібриногену. Для аналізу протизгортаючої здатності крові визначали активність антитромбіну ІІІ. Первинний гемостаз аналізували за відсотком адгезивних тромбоцитів та індексом їх спонтанної агрегації, що дозволяє кількісно та якісно оцінити стан тромбоцитарної ланки первинних механізмів згортання крові. Для визначення інтенсивності внутрішньо судинної гемокоагуляції досліджували три показники, комплекс змін яких дозволив діагностувати дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові – активність XII фактора, активність антитромбіну ІІІ і вміст в плазмі крові розчинних комплексів фібринмономера. Крім того, для контролю обстежено 30 практично здорових осіб (донори крові). Стан тромбоцитарно-судинного гемостазу оцінювали за відсотком адгезивних тромбоцитів, а також за індексом спонтанної агрегації тромбоцитів. Хронометричні параметри згортання крові (час рекальцифікації плазми, протромбіновий і тромбіновий час, активований парціальний тромбопластиновий час), активність антитромбіну ІІІ, концентрацію розчинних комплексів фібринмономера в крові визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Simko Ltd.» (Україна). Дослідження часу рекальцифікації проводили в плазмі, що отримали після центрифугування крові протягом 5 хв за 1500 об/хв. [1].

Середній вік хворих становив  $(65,89 \pm 3,66)$  роки. Для оцінки важкості стану хворих викорис-

товували систему APACHE-2, MODS-2, SOFA, SAPS (оцінювання проводили відповідно до рекомендацій IGA 2000 р., під час поступлення і протягом 12, 24, 72 годин), яка придатна для більшості хірургічних хворих, враховуючи запропонований коефіцієнт. Бальна оцінка для хворих за шкалою APACHE-2 –  $(11,80 \pm 0,73)$ , за шкалою SOFA –  $(4,32 \pm 0,31)$  бали.

Віковий ценз склав  $(60,7 \pm 0,79)$ : жінки – 47  $(62,1 \pm 1,09)$ , чоловіки – 31  $(58,9 \pm 1,21)$ . Пацієнти похилого віку – 53  $(75,5 \pm 3,96)$ , чоловіки – 21  $(74,6 \pm 3,85)$  жінки – 32  $(75,9 \pm 3,98)$ .

Визначення достовірності отриманих результатів лікування хворих, у світлі доказової медицини, проводили методом статистичного аналізу. Для статистичної обробки результатів використано пакет прикладних програм STATISTICA 6.1. Результати досліджень представлено у відповідності з рекомендаціями групи CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). Дослідження проведено у 78 хворих на БС, що відображено у таблиці.

#### Результати досліджень та їх обговорення

Коагулопатія при БС має складний генез і обумовлена не тільки дефіцитом факторів згортання, але і підвищенням фібринолітичної активності, найбільш ймовірною причиною якої є внутрішньо судинне згортання. При БС відбувається зниження синтезу факторів згортання крові. Спочатку знижується синтез факторів VII, потім II, IX, X, а при тяжкій печінково-клітинній недостатності також зменшується синтез факторів I, V, XIII. При механічній жовтяниці синтез протромбіну порушений не в результаті пошкодження печінки, а через припинення надходження жовчі в кишечник. Для синтезу протромбіну необ-

хідний вітамін К, який є жиророзчинним і всмоктується в кишечнику при нормальному перетравленні жиру. Необхідною ж умовою для цього є присутність жовчі у тонкій кишці. Тому деяким хворим показано введення вітаміну К, хоча нерідко призводить до ліквідації коагулопатії. Підвищене споживання факторів згортання крові виникає внаслідок того, що з пошкоджених клітин печінки відбувається виділення в кров тромбoplastичних факторів, утворюються тромби, активізується фібринолітична система. Ці процеси потребують підвищеної кількості I, II, V, VII, IX-XI факторів, в результаті чого виникає коагулопатія споживання, тобто виникає тромбо-геморагічний синдром. Геморагічний синдром проявляється кровотечами, що, в свою чергу, призводить до розвитку гемічної гіпоксії і погіршення трофіки печінки. Кровотечі посилюють гіпопротеїнемію. Кровотечі частіше зустрічаються в шлунково-кишковому тракті, що викликає мікроби небродіння (гниття) крові в кишечнику, збільшення продукції аміаку та збільшення інтоксикації. Виникаюча коагулопатія призводить до кровотечі, що може бути спонтанною і виникає із слизових оболонок; може спостерігатися кровотеча у шлунково-кишковий тракт або крововилив в головний мозок, що є частою причиною смерті.

Для оцінки стану системи згортання крові найбільш широко використовується дослідження протромбінового часу. Воно дозволяє визначити прогноз і є одним з критеріїв при вирішенні питання про необхідність трансплантації печінки.

Оцінюючи динаміку показників судинно-тромбоцитарного гомеостазу, встановлено, що при госпіталізації індекс спонтанної агрегації

Таблиця 1

Показник	Госпіталізація (n=78) (M±m)	Виписка (n=78) (M±m)	Група порівняння (n=30) (M±m)
Час рекальцифікації, сек	68,12±1,72 (p<0,001)	74,2±1,98 (p>0,05)	78,12±2,87
Активовані парціальний тромбoplastинний час, сек	23,76±0,47 (p<0,001)	28,69±0,62 (p<0,001)	35,42±0,89
Протромбіновий час, сек	38,76±1,48 (p<0,001)	23,86±1,64 (p<0,001)	21,09±1,1
Індекс спонтанної агрегації тромбоцитів, од.	20,5±0,67 (p<0,001)	8,54±0,46 (p<0,001)	4,52±0,31
Кількість адгезивних тромбоцитів, %	55,2±1,71 (p<0,001)	46,54±1,42 (p<0,001)	38,14±1,39
Фібриноген, г/л	8,59±0,10 (p<0,001)	2,14±0,09 (p<0,01)	3,72±0,18
Антитромбін III, %	70,34±1,12 (p<0,001)	85,35±1,22 (p<0,001)	96,45±1,46
Активність плазміногену, хв	28,26±0,87 (p<0,001)	20,51±0,74 (p<0,01)	17,11±0,81
Хагеман-залежний фібриноліз, хв	23,02±0,86 (p<0,001)	19,1±0,74 (p>0,05)	17,32±0,63
Фібринстабілізуючий фактор, %	71,28±1,24 (p<0,001)	83,25±1,67 (p<0,001)	98,14±1,89



тромбоцитів ( $20,5 \pm 0,67$ ) од. та кількість адгезивних тромбоцитів ( $55,2 \pm 1,71$ ) % достовірно різнилася ( $p < 0,001$ ) від показників порівняння (відповідно ( $4,52 \pm 0,31$ ) од.; ( $38,14 \pm 1,39$ ) %). Встановлено наявність достовірної різниці ( $p < 0,001$ ) між показниками індексу спонтанної агрегації тромбоцитів ( $8,54 \pm 0,46$ ) од., кількості адгезивних тромбоцитів ( $46,54 \pm 1,42$  % та показниками порівняння. Аналізуючи динаміку змін показників загального коагуляційного потенціалу крові при госпіталізації, з'ясовано, що час рекальцифікації ( $68,12 \pm 1,72$ ) сек, активований парціальний тромбопластиновий час ( $23,76 \pm 0,47$ ) сек, протромбіновий час ( $38,76 \pm 1,48$ ) сек, кількість фібриногену ( $8,59 \pm 0,1$ ) г/л, антитромбіну III ( $70,34 \pm 1,12$ ) %, плазміногену ( $28,26 \pm 0,87$ ) хв, значення Хагеман-залежного фібринолізу ( $23,02 \pm 0,86$ ) хв та фібринстабілізуючого фактору ( $71,28 \pm 1,24$ ) %, достовірно різнилися ( $p < 0,001$ ) від аналогічних показників групи порівняння. Час рекальцифікації ( $74,2 \pm 1,98$ ) сек та значення Хагеман-залежного фібринолізу ( $19,1 \pm 0,74$ ) хв достовірно не відрізнялись ( $p > 0,05$ ) від показників порівняння, а значення активованого парціального тромбопластинового часу ( $28,69 \pm 0,62$ ) сек;  $p < 0,001$ ), протромбінового часу ( $26,86 \pm 1,64$ ) сек;  $p < 0,001$ ), фібриногену ( $4,44 \pm 0,09$ ) г/л;  $p < 0,01$ ), плазміногену ( $20,51 \pm 0,74$ ) хв;  $p < 0,01$ ), антиплазміну ( $92,67 \pm 1,21$ ) %;  $p < 0,01$ ), фібринстабілізуючого фактору ( $83,25 \pm 1,67$ ) %;  $p < 0,001$ ), достовірно відрізнялися від аналогічних показників групи порівняння.

Отже, у хворих на БС поступово розвивається прогресуюча хронометрична гіпокоагу-

ляція, яка зумовлена пригніченням тромбіногенезу, як за внутрішнім, так і за зовнішнім механізмами згортання крові, й поєднується з різким гальмуванням процесів фібриногенезу на фоні структурної гіперкоагуляції, про що свідчить підвищення вмісту в крові фібриногену ( $8,59 \pm 0,10$ ) ( $p < 0,001$ ).

У хворих БС відбувалось зменшення активності антитромбіну III ( $70,34 \pm 1,12$ ) %, що призводило значної гіпокоагуляції. Отже, у хворих короточасна гіперфібринемія змінюється зниженням вмісту фібрину в крові ( $2,14 \pm 0,09$  г/л), що відбувається на тлі різкого гальмування процесів фібриногенезу.

На нашу думку, обсяг діагностичних методик для визначення ДВЗ-синдрому в хірургії БС повинен відповідати такому як в гематології і включати дослідження хронометричних параметрів згортання крові, активність антитромбіну III, і вмісту в крові розчинних комплексів фібрин-мономеру.

### Висновки

1. У хворих на БС поступово розвивається прогресуюча хронометрична гіпокоагуляція, що зумовлена пригніченням тромбіногенезу.

2. Підвищення вмісту в крові розчинних комплексів фібринмомера, зниження активності антитромбіну III та пригнічення фібринстабілізуючої здатності крові свідчить, що у хворих на БС розвивається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

3. В перспективі є доцільним провести морфологічне дослідження печінки при БС для визначення морфо-лабораторних паралелей.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Ординська Г. О. Діагностична і прогностична цінність лабораторних показників гомеостазу у хворих на гострий біліарний панкреатит // Клінічна хірургія. — 2006. — № 9. — С. 142-143.
2. Шаповал С. Д. Критерии диагностики хирургического сепсиса / С. Д. Шаповал, Б. М. Даценко, Д. А. Ледньов // Харківська хірургічна школа. — 2009. — № 4.1 (36). — С. 371-373.
3. Hay J. E. Ascites, hepatorenal syndrome and encephalopathy / J. E. Hay // Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review. — 2008. — P. 351 — 363.
4. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study / D. T. Noritomi, F. G. Soriano, J. A. Kellum [et al.] // Crit. Care Med. — 2009. — Vol. 37 (10). — P. 2733 — 2739.
5. Ziessman H. A. Acute cholecystitis, biliary obstruction, and biliary leakage / H. A. Ziessman // Semin. Nucl. Med. — 2012. — Vol. 33, №4. — P. 279-296.

### ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ У БОЛЬНЫХ БИЛИАРНЫМ СЕПСИСОМ

*М. И. Покидышко, И. Н. Вовчук,  
В. А. Кацал, М. А. Гудзь,  
В. П. Юрчак*

### CHANGES OF BLOOD HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH BILIARY SEPSIS

*M. I. Pokydko, I. M. Vovchuk,  
V. A. Katsal, M. A. Gudzy, V. P.  
Yurchak*

**Резюме.** В работе представлены изменения регуляции агрегатного состояния крови у 78 больных с билиарным сепсисом, которые лечились на базе Винницкого центра хирургии печени, внепеченочных желчных путей и поджелудочной железы.

**Ключевые слова:** билиарный сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, агрегатное состояние крови.

**Summary.** The article presents changes in the regulation of aggregate state of blood in patients with biliary sepsis. 78 patients treated on the base of Vinnitsa liver surgery centre, extra hepatic biliary tract and pancreas.

**Key words:** biliary sepsis, disseminated intravascular coagulation, physical state of blood.