

ПОРУШЕННЯ В СИСТЕМІ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Наведено результати обстеження 327 хворих на цироз печінки. Виявлено значні порушення в системі гемостазу, що має важливе значення у формуванні ускладнень цирозу печінки та прогнозуванні тривалості життя в даного контингенту пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цироз печінки, система гемостазу.

ВСТУП. Хронічні дифузні захворювання печінки (ХДЗП), від яких страждає 1/3 дорослого населення планети, є однією з глобальних проблем людства [1]. Вони становлять складність не тільки в діагностичному відношенні, але і в лікуванні, що зумовлено провідною роллю печінки в метаболізмі всього організму, її ураження відображається на функції інших органів і систем. Печінка посідає центральне місце в підтримці гемостазу, оскільки більшість коагуляційних факторів, антикоагулянтних протеїнів, компонентів системи фібринолізу і стимуляторів тромбоцитопоезу синтезується гепатоцитами. Порушення функції печінки при її ураженні ініціюють гемостатичні зміни, в тому числі й кровотечі з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [2].

Метою даної роботи було визначити зміни в системі гемостазу у хворих на цироз печінки (ЦП) та їх вплив на виникнення ускладнених форм перебігу захворювання і тривалість життя у даного контингенту пацієнтів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під нашим спостереженням перебувало 327 хворих на ЦП, які лікувалися в гастроентерологічному та хірургічному відділеннях ЗОКЛ ім. А. Новака в 2008–2011 рр. Серед обстежених хворих було 182 (56 %) чоловіки віком (50,3±6,7) року, 145 (44 %) жінок віком (43,8±6,2) року. Контрольну групу склало 30 фактично здорових осіб відповідного віку і статі.

Діагноз ЦП встановлювали з урахуванням результатів стандартних лабораторно-інструментальних методів дослідження. Для визначення ступеня ураження печінки хворим про-

водили C¹³-метацетиновий дихальний тест (C¹³-МДТ), а також використовували спеціально розроблені тести, а саме: Forns, FibroIndex, FIB-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, FPI, PGA, PGAA. Для прогнозування тривалості життя у пацієнтів із ЦП застосовували шкалу MELD. Хворим проведено детальне дослідження крові з акцентом на визначенні основних гемореологічних і гемостатичних показників: протромбінового індексу (ПІ), протромбінового часу (ПЧ), тромбінового часу (ТЧ), активованого частково тромбoplastинового часу (АЧТЧ), фібриногену, фібринолітичної активності плазми. Також визначали рівень антитромбіну-III (АТ-III), фактора фон Віллебранда (ФФВ) та D-димеру шляхом проведення хромогенного аналізу на апараті Sysmex 500-560 (Японія), використовуючи реактиви фірми "Siemens". Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою спеціальної комп'ютерної програми "StatPlus 2005".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. При ендоскопічному обстеженні у всіх пацієнтів спостерігали варикозно змінені вени стравоходу та шлунка, а також запальні ураження верхніх відділів ШКТ. Варикозно розширені вени (ВРВ) стравоходу I ступеня діагностували лише у 17 % хворих, ВРВ стравоходу II ступеня – у 34 %, ВРВ стравоходу III ступеня – у 55 %. У 33 % пацієнтів виявили ВРВ шлунка.

Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП поділили за класами тяжкості за Child-Pugh. До класу А увійшло 84 (26 %) хворих, класу В – 134 (41 %), класу С – 109 (33 %).

При дослідженні системи гемостазу у хворих на ЦП спостерігали збільшення показників

ФфВ, ПЧ, АЧТЧ, ТЧ та D-димеру з найвищими значеннями у пацієнтів класу С за Child-Pugh. Вміст тромбоцитів у крові, активність АТ-III були знижені з найменшими показниками також у хворих на ЦП класу С за Child-Pugh (табл. 1).

Нами був проведений статистичний аналіз для виявлення залежності між показниками системи гемостазу та прогнозуванням стравохідних вариксів (СВ) II–III ступенів. Встановлено високий ризик наявності СВ II–III ступенів у пацієнтів з показниками ФфВ більше 100 %, також дані лінійного регресійного аналізу показали найбільший вплив на розвиток ВРВ стравоходу підвищеної концентрації D-димеру і зниженого вмісту в крові тромбоцитів ($F=22,21$; $p<0,001$; $R\text{-квадрат}=0,68$).

Взаємозв'язок розладів гемостазу з клінічними проявами геморагічного синдрому при ЦП підтверджувався наявністю ознак кровоточивості в обстежених хворих на фоні підвищеного рівня ФфВ, ПЧ, АЧТЧ, ТЧ і знижених показників тромбоцитів. Отже, при ЦП мали місце порушення в системі гемостазу, що включали дисфункцію ендотелію, порушення у функціонуванні тромбоцитарної, коагуляційної ланок, систем фізіологічних антикоагулянтів і фібринолізу. В основі встановлених відхилень, найімовірніше, лежить гепатоцелюлярна недостатність як причина зниження продукції багатьох компонентів гемостазу на фоні запального ураження в печінці. Виражений гемостатичний дисбаланс при ЦП і наявність взаємозв'язку з різними клінічними проявами захворювання є доказом важливого клініко-патогенетичного значення порушень гемостазу в прогресуванні патологічного процесу в печінці й формуванні її ускладнень.

У динаміці однорічного спостереження після стаціонарного лікування хворих на ЦП кровотеча з ВРВ стравоходу виникла в 16,5 % осіб, рівень тромбоцитів у яких початково був вищий ніж $100 \times 10^9/\text{л}$, а в пацієнтів з рівнем тромбоцитів менше $100 \times 10^9/\text{л}$ дане усклад-

нення виникло в 56 % випадків на першому році спостереження. Середній час появи даного ускладнення склав $(6,12 \pm 2,36)$ місяця. Аналіз взаємозв'язку показників системи гемостазу з маніфестацією кровотечі із СВ протягом першого року спостереження показав, що у випадках розвитку кровотечі початково визначалися порівняно вищі, ніж у хворих без кровотечі, показники ендотеліальних маркерів, тривалості ПЧ (понад 22 с), АЧТЧ, ТЧ (більше 20 с) і порівняно нижчі показники тромбоцитів, АТ-III (менше 60 %). Одержані дані доводять взаємозв'язок кровотеч з верхніх відділів ШКТ при ЦП з гемостатичними дефектами, що можуть відігравати предикторну роль у прогнозуванні даного ускладнення та формуванні груп ризику для проведення превентивних заходів.

Також виявили залежність між показниками гемостазу та ступенем ураження печінки. Тяжкий фіброз/цироз печінки, за нашими даними (спеціальні неінвазивні тести та результати C^{13} -МДТ), характеризувався порівняно вищими плазмовими рівнями ендотеліальних медіаторів (ФфВ), регуляторів фібринолізу і нижчими показниками кількості тромбоцитів, рівня фізіологічних антикоагулянтів, пролонгованими значеннями ПЧ і АЧТЧ. Таким чином, в основі прогресування фіброзу можуть лежати активація коагуляційного каскаду і тромбоцитів, дисбаланс у системі фібринолізу в поєднанні з місцевим запаленням і зміною функції ендотелію внутрішньопечінкових судин.

Аналіз взаємозв'язку показників системи гемостазу зі смертністю протягом першого року спостереження дозволив встановити у випадках летального кінця порівняно вищі початкові значення всіх ендотеліальних маркерів, параметрів коагуляційного каскаду, маркерів активації гемостазу (D-димеру) і порівняно нижчі, ніж у хворих, які вижили, показники тромбоцитів.

Таблиця 1 – Зміни показників системи гемостазу у хворих на ЦП

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦП
Тромбоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$274,12 \pm 8,12$	$146,25 \pm 9,2^{**}$
ПЧ, с	$13,02 \pm 0,86$	$21,42 \pm 0,33^{**}$
ТЧ, с	$17,81 \pm 0,11$	$21,53 \pm 0,74^*$
АЧТЧ, с	$24,12 \pm 0,46$	$38,6 \pm 2,01^*$
Фібриноген, г/л	$2,89 \pm 0,41$	$3,86 \pm 0,53^*$
ФфВ, %	$86 \pm 13,2$	$188,5 \pm 42,0^{**}$
АТ-III, %	$92,5 \pm 11,0$	$61,0 \pm 14,5^*$
D-димер, мг/л	$0,32 \pm 0,02$	$2,23 \pm 0,35^{**}$

Примітка. Виявлена достовірна різниця між показниками контрольної групи та групи хворих на ЦП: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Отже, причинами несприятливого перебігу ЦП є активація ендотелію, прискорене внутрішньосудинне згортання і фібриноліз, що призводять до споживання коагуляційних чинників і до тромбоцитопенії на тлі гепатоцелюлярної дисфункції. Виявлення особливостей системи гемостазу може мати предикторне значення відносно несприятливих подій при ЦП, відкриває нові можливості прогнозування кровотечі з вен стравоходу і летального кінця, дозволяє виділяти групи ризику з метою ефективної профілактики цих ускладнень.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на ЦП спостерігаються порушення показників гемостазу, що проявляються дисфункцією ендотелію, порушенням функціонування його тромбоцитарної і коагуляційної ланок та систем антикоагулянтів і фібринолізу.

2. Дослідження системи гемостазу у хворих на ЦП дозволяє стратифікувати пацієнтів з урахуванням тяжкості захворювання, прогнозувати виникнення ускладнень, що має велике значення для вибору лікувальної тактики у кожному конкретному випадку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Степанов Ю. М. Лікування алкогольної хвороби печінки / Ю. М. Степанов // Здоров'я України. – 2007. – № 20/1. – С. 90.

2. Сучасні діагностичні та лікувальні підходи до печінкової недостатності / [Русин В. І., Авдеєв В. В., Румянцев К. Є. та ін.]. – Ужгород : Карпати, 2011. – 360 с.

В. І. Русин, Е. С. Сирчак, О. І. Петричко
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Резюме

Приведены результаты обследования 327 больных циррозом печени. Обнаружено значительные нарушения в системе гемостаза, что имеет важное значение в формировании осложнений цирроза печени и прогнозирования продолжительности жизни у данного контингента пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цирроз печени, система гемостаза.

V. I. Rusyn, Ye. S. Sirchak, O. I. Petrychko
UZHGOROD NATIONAL UNIVERSITY

VIOLATION IN HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Summary

The results of 327 patients: examination with liver cirrhosis are presented. There were revealed considerable violations in hemostasis system, that play an important role in forming of complications of liver cirrhosis and prognostication of life-span in these patients.

KEY WORDS: liver cirrhosis, system of hemostasis.

Отримано 17.10.11

Адреса для листування: В. І. Русин, Ужгородський національний університет, вул. Капушанська, 23, Ужгород, 88000, Україна.