



УДК 616-005.1-08:616.34-002

**А.Х. РАМАЗАНОВА<sup>1,2</sup>, Д.И. АБДУЛГАНИЕВА<sup>2</sup>, И.Г. МУСТАФИН<sup>2</sup>, А.Х. ОДИНЦОВА<sup>1</sup>, Б.Р. РАМАЗАНОВ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138<sup>2</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

## Изменения в системе гемостаза у больных с воспалительными заболеваниями кишечника

**Рамазанова Алсу Харисовна** — врач отделения гастроэнтерологии, аспирант кафедры биохимии, тел. +7-927-404-74-40, e-mail: alsuramazan@mail.ru<sup>1,2</sup>

**Абдулганиева Диана Ильдаровна** — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, тел. +7-987-296-27-68, e-mail: diana\_s@mail.ru<sup>2</sup>

**Мустафин Ильшат Ганиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии, тел. (843) 236-68-82, e-mail: ilshat64@mail.ru<sup>2</sup>

**Одинцова Альфия Харисовна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии, тел. +7-987-290-53-44, e-mail: odincovaa@yandex.ru<sup>1</sup>

**Рамазанов Булат Рашитович** — аспирант кафедры патофизиологии, тел. +7-927-244-29-66, e-mail: bulatramazan@mail.ru<sup>2</sup>

*В статье представлены данные исследования изменений системы гемостаза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в стадии обострения. Изучались особенности пространственной динамики свертывания плазмы крови у пациентов с болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. Результаты исследования показали, что у пациентов с болезнью Крона наблюдается тенденция к более выраженным гиперкоагуляционным нарушениям системы гемостаза.*

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, тромбоемболические осложнения, пространственная динамика свертывания плазмы крови, гиперкоагуляция.

**A.K. RAMAZANOVA<sup>1,2</sup>, D.I. ABDULGANIEVA<sup>2</sup>, I.G. MUSTAFIN<sup>2</sup>, A.Kh. ODINTSOVA<sup>1</sup>, B.R. RAMAZANOV<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420064<sup>2</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012

## Changes in haemostatic system in patients with inflammatory bowel disease

**Ramazanov A.Kh.** — physician of the Department of Gastroenterology, postgraduate student of the Department of Biochemistry, tel. +7-927-404-74-40, e-mail: alsuramazan@mail.ru<sup>1,2</sup>

**Abdulganieva D.I.** — D. Med. Sc., Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, tel. +7-987-296-27-68, e-mail: diana\_s@mail.ru<sup>2</sup>

**Mustafin I.G.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Biochemistry, tel. (843) 236-68-82, e-mail: ilshat64@mail.ru<sup>2</sup>

**Odintsova A.Kh.** — Cand. Med. Sc., Head of the Department of Gastroenterology, tel. +7-987-290-53-44, e-mail: odincovaa@yandex.ru<sup>1</sup>

**Ramazanov B.R.** — postgraduate student of the Department of Pathophysiology, tel. +7-927-244-29-66, e-mail: bulatramazan@mail.ru<sup>2</sup>

*The article presents the study of changes in the haemostatic system in patients with exacerbation of inflammatory bowel disease. The spatial dynamics of blood plasma coagulation in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis was studied. The results showed that patients with Crohn's disease tend to have more pronounced hypercoagulable disorders of haemostasis.*

**Key words:** inflammatory bowel disease, thromboembolic complications, spatial dynamics of blood plasma coagulation, hypercoagulability.

Распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), таких как неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК), непрерывно возрастает. ВЗК имеют прогрессирующее рецидивирующее течение, частые длительные обострения, системные проявления и осложнения. Хроническое воспаление и повышенная кровоточивость кишечной стенки при данных заболеваниях инициирует активацию системы свертывания, ухудшает систему фибринолиза и снижает активность естественных механизмов антикоагуляции. Концентрация фибриногена, одного из белков острой фазы воспаления, значительно возрастает. В результате развивается дисбаланс свертывающей системы крови со склонностью к гиперкоагуляции, что в свою очередь значительно повышает риск развития тромбозов и тромбозом осложненных (ТО) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [1]. В свою очередь активация каскада свертывания может поддерживать активацию воспалительной реакции, способствуя формированию порочного круга между хроническим воспалением и тромбозом [2].

Патогенез тромбоза при ВЗК является мультифакторным и не до конца изучен [3]. Известно, что пациенты с НЯК и БК имеют повышенное количество циркулирующих тромбоцитарных агрегатов и активированных тромбоцитов по сравнению со здоровым контролем и пациентами, имеющими воспалительный процесс другой этиологии [2]. При ВЗК значительно повышается агрегация тромбоцитов и лейкоцитов. Воспалительный процесс усугубляется тромбами, связывающимися с поверхностью эндотелия и вызывающими микроинфаркты, приводя к ишемическому воспалению кишечных сосудов. Формирование тромбов у пациентов с НЯК и БК может происходить как в сосудах воспаленной стенки кишечника, так и в других органах [4].

Пациенты с ВЗК переносят больше тромбозовых явлений в молодом возрасте по сравнению с общей популяцией или в сравнении с пациентами, больными ревматоидным артритом или целиакией. Относительный риск тромбозов при ВЗК во время развития рецидивов болезни возрастает в 15 раз [3]. Тем не менее треть тромбозовых осложнений происходит во время ремиссии заболевания, что поддерживает гипотезу о гиперкоагуляционном состоянии при ВЗК, независящем от активности заболевания [2]. Таким образом, представляется актуальным изучение особенностей изменения системы гемостаза у пациентов с различными вариантами течения ВЗК.

**Цель исследования** — изучить особенности формирования пространственного роста фибринового сгустка у пациентов с ВЗК.

#### Материал и методы

В исследование проспективно были включены 40 пациентов гастроэнтерологического отделения с ВЗК в стадии обострения. Критериями включения в исследование являлись достоверный диагноз НЯК/БК, выставленный в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [5], наличие информированного добровольного согласия пациента и возраст от 18 лет.

Диагноз НЯК был установлен у 31 пациента (77,5%), БК — у 9 пациентов (22,5%). Соотношение мужчин и женщин составило 22 (55%) к 18

(45%). Длительность ВЗК у наблюдаемых варьировала от 4 месяцев до 15 лет и в среднем составила  $4 \pm 3,1$  года, средний возраст обследуемых —  $36,3 \pm 10,8$  года.

Тяжесть обострения при НЯК оценивалась по индексу активности Мейо [6], при БК по индексу Беста (CDAI) [7]. При НЯК пациентов с легкой степенью тяжести было 17 (54,8%), со средней степенью — 11 больных (35,5%), с тяжелым течением заболевания — 3 больных (9,7%). При БК с легким течением заболевания — 3 пациента (33,3%), со средней степенью тяжести — 4 пациента (44,4%) и с тяжелым течением заболевания — 2 пациента (22,2%).

Изменения системы гемостаза у пациентов с ВЗК изучались несколькими методами исследования свертывающей системы крови. Для оценки пространственной динамики свертывания плазмы крови оценивались следующие показатели: ускорение фазы инициации роста фибринового сгустка, патологическое появление спонтанных сгустков и плотность фибринового сгустка (прибор «Регистратор тромбодинамики Т-2»); проводилось измерение концентрации фибриногена по Клауссу с помощью коагулометра SYSMEX CA 1500, Amelung KC4A, и определение количества тромбоцитов в крови на гематологическом анализаторе Sismex KX 21. Также изучался анамнез пациентов с целью выявления ранее перенесенных тромбозовых состояний.

Забор крови на коагулологические тесты осуществляется у больных путем пункции локтевой вены без наложения жгута.

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет программ Microsoft Excel и GraphPadPrism, применяли стандартное квадратичное отклонение, *t*-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты исследования

При анализе показателей пространственной динамики свертывания плазмы крови у пациентов с ВЗК в стадии обострения были выявлены значительные гиперкоагуляционные нарушения системы гемостаза. Ускорение фазы инициации роста фибринового сгустка наблюдалось у 22 пациентов с ВЗК (55%). В зависимости от степени тяжести ВЗК данный показатель распределился следующим образом: с легкой степенью тяжести — у 8 пациентов (40%), средней степенью тяжести заболевания — у 10 пациентов (66,6%) и тяжелым течением ВЗК — у 4 пациентов (80%). При НЯК ускорение фазы инициации роста фибринового сгустка наблюдалось у 15 больных (48,4%): у 6 пациентов с легкой степенью тяжести, у 7 пациентов со средней степенью и у 2 пациентов — с тяжелой. В группе БК ускорение фазы инициации роста фибринового сгустка было выявлено у 7 (77,8%) больных: у 2 пациентов с легкой степенью тяжести, у 3 со средней степенью и у 2 пациентов — с тяжелой. Среднее значение начальной скорости роста сгустка у пациентов с НЯК составило 58,9 мкм/мин, у пациентов с БК данный показатель составил 70,7 мкм/мин.

Патологическое появление спонтанных сгустков наблюдалось у 16 пациентов (40%) ВЗК. С легким течением ВЗК у 8 пациентов (40%), у 7 пациентов средней степени тяжести ВЗК (46,7%) и у 1 пациента с тяжелым течением ВЗК (20%). Данный показатель в группе НЯК наблюдался у 11 (35,5%)



исследуемых (у 7 пациентов с легким течением заболевания и 4 пациентов со средней степенью тяжести). У пациентов с тяжелым течением НЯК патологического появления спонтанных сгустков не наблюдалось. В группе БК спонтанные сгустки появлялись у 5 (55,5%) больных (у 1 пациента с легким течением, 3 пациентов со средней степенью тяжести и 1 пациента с тяжелым течением заболевания).

В группе пациентов с БК отмечается формирование более плотного фибринового сгустка в сравнении с группой НЯК —  $29066,89 \pm 3950,79$  усл. ед. против  $26677,29 \pm 3947,75$  усл. ед. Полученные в группах различия показателей пространственной динамики свертывания плазмы крови не имели статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

При сравнении показателей пространственной динамики свертывания плазмы крови нами было выявлено, что при БК эти показатели были изменены чаще, чем при НЯК. Так, чаще встречались ускорение фазы инициации роста фибринового сгустка (77,8% по сравнению с 48,4 соответственно), патологическое появление спонтанных сгустков (55,5 и 35,5% соответственно). Плотность фибринового сгустка также была выше при БК.

При изучении гиперкоагуляционных изменений было показано, что тромбоцитоз встречался у 13 (32,5%) пациентов с ВЗК. У 3 (15%) пациентов с легким течением ВЗК, 8 (53,3%) пациентов со средней степенью тяжести и 2 (40%) пациента с тяжелым течением ВЗК. Тромбоцитоз выявлен у 9 (29%) больных в группе НЯК (3 пациента с легким течением, 5 пациентов со средней степенью тяжести и 1 пациент с тяжелым течением НЯК), а также у 4 (44,4%) больных в группе БК (3 больного со средней степенью тяжести и 1 больного с тяжелым течением БК). Статистически значимых различий в группах НЯК и БК по показателю тромбоцитов крови не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При изучении показателей коагулограммы обратило на себя внимание повышенное значение фибриногена у 10 пациентов (25%) ВЗК, среди них 2 пациента с легким течением ВЗК (10%), 6 пациентов средней степени тяжести ВЗК (40%) и 2 пациента с тяжелым течением ВЗК (40%). Гиперфибриногенемия была выявлена у 6 больных (19,3%) в группе НЯК и 4 больных в группе БК (44,4%). В подгруппах БК с легкой, средней и тяжелой степенью тяжести заболевания данный показатель повышен у 1 больного, 1 больного и 2 больных соответственно. В подгруппе НЯК со

средней степенью тяжести гиперфибриногенемия отмечена у 5 больных, в подгруппе с легким течением НЯК у 1 больного. Средняя концентрация фибриногена в крови у пациентов с НЯК составила 3,3 г/л, у пациентов с БК 4,4 г/л. Полученные различия по содержанию фибриногена в крови у исследуемых в подгруппах НЯК и БК с тяжелым течением заболевания оказались статистически значимыми ( $p < 0,05$ ). Тромботические осложнения в анамнезе имелись у 2 пациентов ВЗК (5%), а именно у 1 (3,2%) пациента с НЯК и 1 (11,1%) пациента с БК ( $p > 0,05$ ).

### Выводы

При изучении показателей пространственной динамики свертывания плазмы крови при ВЗК было показано, что у значительного количества пациентов в стадии обострения они изменены. Наблюдается тенденция к более выраженным гиперкоагуляционным нарушениям системы гемостаза у пациентов с БК. Среди пациентов данной группы более часто встречается ускорение фазы инициации роста фибринового сгустка (77,8% против 48,4 при НЯК), формируется более плотный фибриновый сгусток ( $29066,89 \pm 3950,79$  усл. ед. против  $26677,29 \pm 3947,75$  усл. ед.) и более часто наблюдается патологическое образование спонтанных сгустков (55,5% против 35,5). Также обращает внимание выраженное отличие средних значения начальной скорости роста фибринового сгустка среди пациентов НЯК и БК (58,9 и 70,7 мкм/мин. соответственно).

При сравнительном анализе показателей гемостаза, определяемых классическими методами диагностики, было показано, что у пациентов с БК отмечаются более выраженные изменения в свертывающей системе крови в сравнении с группой пациентов с НЯК. Такое изменение коагулограммы, как гиперфибриногенемия, имело место у 44,4% пациентов с БК и 19,3% пациентов с НЯК. Среднее значение концентрации фибриногена крови также было выше среди пациентов с БК — 4,4 г/л; среди пациентов с НЯК данный показатель составил 3,3 г/л. Частота выявления тромбоцитоза среди групп БК была значительно выше (44,4%), чем при НЯК (29%).

Таким образом, у больных ВЗК в стадии обострения часто имеются гиперкоагуляционные нарушения гемостаза, которые регистрируются с помощью более современных пространственных методов оценки системы свертывания крови.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Freeman H.J. Venous thromboembolism with inflammatory bowel disease // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14, № 7. — P. 991-993.
2. Scaldaferrri F., Lancellotti S., Pizzoferrato M., De Cristoforo R. Haemostatic system in inflammatory bowel diseases: new players in gut inflammation // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17. — P. 594-608.
3. Owczarek D., Cibor D., Głowacki M. et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability // World J. Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, № 1. — P. 33-63.
4. Jackson L.M., O'Gorman P.J., O'Connell J. et al. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden // Q.J.M. — 1997. — Vol. 9. — P. 183-188.

5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона // Колопроктология. — 2013. — № 3. — С. 3-34.
6. Lewis J.D., Chuai S., Nessel L. et al. Use of the Non-invasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis // Inflamm. Bowel Dis. — 2008. — Vol. 14, № 12. — P. 1660-1666.
7. Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI) // Gastroenterology. — 1979. — Vol. 77. — P. 843-846.