

© ПЕТРУШКО С.И., ВИННИК Ю.С., ТАКСАНОВА Л.А., БАЛАХОНОВ В.В.,
ПОПОВ Д.В.

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЯЗВЕННЫМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

С.И. Петрушко, Ю.С. Винник, Л.А. Таксанова, В.В. Балахонов, Д.В. Попов.
Красноярская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф.
И.П. Артюхов; кафедра общей хирургии, зав. – д.м.н., проф. Ю.С. Винник

Резюме. *Исследована система гемостаза у больных с однократным и рецидивным острым язвенным гастродуоденальным кровотечением в течение первой недели пребывания больных в стационаре. На основе исследования сделан вывод о неадекватном реагировании системы гемостаза у больных с рецидивным кровотечением и предрасположенности таких больных к развитию повторного кровотечения.*

Ключевые слова: язвенная болезнь, кровотечение, система гемостаза.

Кровотечения из желудочных и дуоденальных язв занимают первое место в структуре осложнений и смертности. [3, 8, 9].

До недавнего времени основную роль в развитии геморрагий при язвенной болезни отводили эррозии сосудов в язве. В последние годы большое значение в развитии язвенного кровотечения придают нарушениям в системе гемостаза, обусловленным воздействием многих факторов, из которых в настоящее время трудно выделить ведущий. [7] Данные, полученные при исследовании системы гемостаза у больных с острым язвенным гастродуоденальным кровотечением ОЯГДК, довольно противоречивы. Сходятся они только в одном – изменения в системе гемостаза происходят во всех звеньях. [1, 4, 5]. При этом в литературе мало данных по исследованию гемостаза отдельно у больных с однократным и рецидивным кровотечением. [2, 6].

Цель исследования: оценить изменения в системе гемостаза при (ОЯГДК) у больных в динамике.

Материалы и методы

Было обследовано 75 больных с язвенной болезнью желудка и ДПК, осложнённой кровотечением. Из них 50 больных с однократным и 25 – с рецидивным кровотечением (I и II группа соответственно). Рецидив кровотечения развился преимущественно на вторые (48%) и третьи (36%) сутки. Для оценки состояния системы гемостаза у больных ОЯГДК использовалась венозная кровь. Заборы крови проводились ежедневно в течение семи суток с момента поступления больного в стационар.

Комплексно осуществлялось исследование свертывающей системы крови: Изучался: 1. сосудисто-тромбоцитарный гемостаз: а) подсчёт количества тромбоцитов; б) индуцированная агрегация тромбоцитов; в) радиус образующихся агрегатов; 2. В коагуляционном звене гемостаза определяли: а) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), б) протромбиновое время (ПТВ); в) тромбиновое время (ТВ); г) уровень фибриногена в плазме; д) каолиновое время плазмы (КВ); 3. Из первичных физиологических антикоагулянтов исследовали: а) прогрессивную активность антитромбина III (АТ III); б) уровень протеина С. 4. В фибринолитической системе изучался XIIa –зависимый эуглобулиновый лизис. 5. Из маркёров внутрисосудистого свертывания определяли растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) – Ортофенантролиновый тест (ОФТ).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0, Biomedical Statistic Glantz, с расчётом средней арифметической, стандартной ошибки, достоверность отличий с помощью коэффициента Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При поступлении у больных с однократным кровотечением (I группа) отмечалось нормальное количество тромбоцитов. На 2 – 3 сутки зарегистрировано уменьшение количества тромбоцитов в сравнении с исходными показателями, но различия были недостоверны по сравнению с нормальными показателями. В первые сутки наблюдалась незначительная первичная обратимая гипераг-

регационная тромбоцитопатия при индукции АДФ (2,5 мкг/мл). С нормальным радиусом образующихся агрегатов.

Изучение коагуляционного гемостаза позволило выявить незначительные сдвиги. На момент поступления наблюдались изменения, свидетельствующие об активации внутреннего механизма коагуляции. Отмечено укорочение АЧТВ до $34,2 \pm 1,4$ сек. ($p < 0,05$). Повышение показателя происходило на 4-е сутки наблюдения до $36,4 \pm 1,6$ сек ($p < 0,05$). В дальнейшем наблюдалась тенденция к нормализации. При выписке из стационара АЧТВ составляло $38,2 \pm 1,8$ сек. ($p < 0,05$). Каолиновое время на момент поступления было достоверно ниже нормальных величин и составило $51,2 \pm 0,19$ сек ($p < 0,05$). Впоследствии наблюдалось увеличение КВ, и на 7-е сутки наблюдения значение параметра достигало $55,4 \pm 1,8$ сек ($p < 0,05$), что соответствовало норме. Протромбиновый и тромбиновый тест у больных изменялись в пределах нормальных значений.

Уровень фибриногена при поступлении составил $3,4 \pm 0,24$ г/л ($p < 0,05$), с недостоверным снижением к 6-м суткам стационарного лечения – до $2,6 \pm 0,12$ г/л ($P > 0,05$) и повышением на 7-е сутки – до $2,99 \pm 0,29$ г/л ($p > 0,05$).

Активность АТ-III на момент поступления и в процессе развития заболевания не претерпевала достоверных отклонений. Уровень активности АТ-III на момент поступления составил $120,2 \pm 5,2\%$ ($p > 0,05$). В динамике изменения, как в сторону увеличения, так и в сторону снижения были не значительны. Уровень протеина С при поступлении составил $0,82 \pm 0,15$ с постепенным снижением к третьим суткам – до $0,66 \pm 0,09$ и возвращением к нормальным цифрам к седьмым суткам.

При исследовании фибринолитической системы зарегистрировано угнетение процессов фибринолиза до $21 \pm 5,73$ мин. ($p < 0,05$) при поступлении, с резким укорочением к третьим суткам – до $9,3 \pm 3,35$ мин и последующим постепенным удлинением – до $13,8 \pm 4,8$ мин.

Уровень РФМК на момент поступления составил $4,4 \pm 0,05$ г/л ($p < 0,05$) с повышением – до $9,83 \pm 0,06$ г/л к 3-м суткам, и постепенным снижением – до

5,2±0,03г/л.(p>0,05) к седьмым суткам. К моменту выписки происходило снижение показателя до нормальных величин. (табл. 1).

Таблица 1

Динамика в системе гемостаза на фоне традиционной терапии у больных с однократным желудочно-кишечным кровотечением (n=50)

Показатель	Показатели системы гемостаза у больных I группы с 1 по 7-е сутки.							
	норма	1-е сутки	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е
Количество тромбоцитов (10 ⁹ /л)	150 - 400	249,85 [*] ±4,11 ^{***}	177,15 ±2,7 ^{**}	181,35 ±1,8 ^{**}	187,57 ±2,8 ^{**}	189,75 ±1,9 ^{**}	242,55 ±3,2 ^{***}	243,9 ±2,16 ^{***}
Индукцированная агрегация (%)	34,5-57	60,7 ±2,1 [*]	57,1 ±0,9 ^{***}	46,8 ±3,1 ^{***}	44,6 ±1,4 ^{***}	50,1 ±1,5 ^{***}	49,4 ±2,1 ^{***}	42,6 ±2,7 ^{***}
Радиус агрегатов	9,3±2,8	10,1 ±0,9 ^{***}	10,2 ±1,1 ^{***}	8,4 ±0,1 ^{***}	9,0 ±0,5 ^{***}	7,8 ±0,2 ^{***}	9,9 ±1,7 ^{***}	10,1 ±0,4 ^{***}
АЧТВ (сек.)	38-40	34,2 ±1,4 [*]	34,9 ±0,47 [*]	35,3 ±1,6 [*]	36,4 ±0,6 ^{**}	36,9 ±0,57 ^{**}	37,7 ±1,3 ^{***}	38,2 ±1,8 ^{***}
ПТВ (сек.)	12-15	13,3 ±0,96 ^{***}	14,8 ±0,6 ^{***}	14,2 ±0,3 ^{***}	14,0 ±0,84 ^{***}	14,5 ±0,6 ^{***}	14,4 ±0,7 ^{***}	14,1 ±0,96 ^{***}
ТВ (сек.)	14-16	14,2 ±0,4 ^{***}	15,1 ±0,7 ^{***}	14,2 ±0,3 ^{***}	15,8 ±0,4 ^{***}	15,1 ±0,7 ^{***}	15,3 ±0,3 ^{***}	15,6 ±1,2 ^{***}
Каолиновое время (сек)	55±2,0	51,2 ±0,19 [*]	52,8 ±0,8 [*]	53,4 ±0,3 ^{***}	54,3 ±0,5 ^{***}	54,9 ±1,1 ^{***}	55,1 ±0,7 ^{**}	55,4 ±0,8 ^{**}
АТ III (%)	80 – 120	120,2 ±3,2 ^{***}	116,4 ±3,12 ^{***}	116,1 ±2,17 ^{***}	111,9 ±1,35 ^{***}	123,7 ±2,4 ^{***}	110,4 ±2,14 ^{***}	116,2 ±1,8 ^{***}
Протеин С	0,7-1,1	0,82 ±0,15 ^{***}	0,86 ±0,04 ^{***}	0,66 ±0,09 ^{**}	0,67 ±0,19 ^{**}	0,69 ±0,12 ^{***}	0,72 ±0,07 ^{***}	0,69 ±0,11 ^{***}
ХП-3Ф (мин.)	6-11	21,0 ±5,73 [*]	20,7 ±4,6 [*]	9,3 ±3,35 ^{**}	10,5 ±2,65 ^{**}	12,4 ±4,12 ^{***}	13,0 ±4,3 ^{***}	13,8 ±3,1 ^{***}
Фибриноген (г/л)	2-4	3,4 ±0,24 ^{***}	3,2 ±0,12 ^{***}	3,1 ±0,29 ^{***}	2,97 ±0,22 ^{***}	2,8 ±0,15 ^{***}	2,6 ±0,12 ^{***}	2,99 ±0,29 ^{***}
РФМК (10 ⁻² г/л)	0-3,5	4,4 ±0,05 [*]	7,28 ±0,09 [*]	9,83 ±0,06 [*]	7,96 ±0,07 [*]	5,6 ±0,03 [*]	5,73 ±0,009 [*]	5,2 ±0,03 [*]

Примечание. ^{*} – p<0,05 – по сравнению с нормальными данными;

^{**} – p<0,05 – по сравнению с исходными данными;

^{***} – p>0,05

Исследование параметров системы свертывания крови у больных с рецидивным кровотечением (II группа) позволило выявить следующие закономерности. При поступлении уровень тромбоцитов составил 274,15±5,24 с достоверным по сравнению с исходными показателями резким снижением на 2-е су-

тки до нижней границы нормы – $158,25 \pm 5,8$ ($p < 0,05$). В последствии отмечалось постепенное повышение уровня тромбоцитов к 7-м суткам до $240,4 \pm 4,3$ ($p < 0,05$).

Активация коагуляционного звена системы гемостаза проявилась на первой волне кровотечения. При поступлении наблюдалась активация АЧТВ до $30,2 \pm 1,2$ сек. ($p < 0,001$), с увеличением – до $44,3 \pm 1,04$ сек на 3-и сутки. ($p < 0,05$) в момент второй волны кровотечения. В дальнейшем отмечалось недостоверное уменьшение показателя до $35,7 \pm 1,8$ сек. на 7-е сутки ($p < 0,05$).

Изменения по срокам и направленности КВ свидетельствовали о переходе изначально развивающейся гиперкоагулемии – $45,4 \pm 2,8$ сек. ($p < 0,05$), в гипокоагулемию на 2 – 3 сутки с момента поступления в клинику – время рецидива кровотечения – $69,4 \pm 3,6$ сек. ($p < 0,05$), с постепенной нормализацией показателя $56,3 \pm 2,5$ сек. ($p < 0,05$). В тестах, характеризующих активность протромбинового комплекса (ПТВ) и конечный этап образования фибринового сгустка (ТВ), явления умеренной хронометрической гиперкоагуляции по ТВ установлены у больных при поступлении $12,3 \pm 0,69$ сек. ($p > 0,05$). На 2 – 3 сутки происходило увеличение показателя до $17,3 \pm 0,4$ сек. ($p > 0,05$), свидетельствующее о переходе гиперкоагуляции в гипокоагуляцию. Развитие гипокоагуляции на 2 – 3 сутки заболевания $17,3 \pm 0,4$ сек. ($p < 0,05$) видимо связано с ингибирующим влиянием дериватов фибриногена, истощением факторов свертывания протромбинового комплекса. Тромбиновый тест показал ускоренное образование фибрина в момент первой волны кровотечения $12,3 \pm 0,69$ сек. ($p < 0,05$), с последующим удлинением $17,3 \pm 0,4$ сек ($p < 0,05$), объяснимое влиянием возрастающей концентрации продуктов деградации фибрина и его растворимых комплексов, возможно, качественными нарушениями фибриногена и уменьшением его содержания в плазме крови.

При поступлении отмечалось повышение содержания фибриногена до $5,2 \pm 1,3$ г/л ($p < 0,05$). Достоверное снижение по сравнению с исходными показателями до $2,9 \pm 0,64$ г/л ($p < 0,05$) наблюдалось к 7-м суткам, что указывает на

способность поддержания концентрации одного из важнейших ферментов системы свертывания, достаточно длительное время.

При поступлении показатель активности АТ-III был повышен до $131,2 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$), с достоверным снижением относительно исходных данных на 2-е сутки $95,0 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$) и содержанием $99,0 \pm 1,8\%$ ($p < 0,05$) в финале заболевания. Уровень протеина С при поступлении находился на нижней границе нормы – $0,67 \pm 0,02$ ($p > 0,05$) с достоверным снижением на 4-е сутки – $0,49 \pm 0,06$ ($p < 0,05$). Уровень протеина С на 7-е сутки составил $0,6 \pm 0,15$ ($p > 0,05$) с нормализацией показателя к моменту выписки – $0,7 \pm 0,07$.

При поступлении время внутреннего пути активации фибринолиза было резко удлинено $65,23 \pm 5,3$ мин ($p < 0,05$), с достоверным по сравнению с исходным показателем резким укорочением на 2-е сутки до $6,57 \pm 2,25$ мин ($p < 0,05$) (практически нижняя граница нормы). На 5-е – 6-е сутки обнаружено повторное угнетение фибринолитической системы $52,0 \pm 4,3$. С последующей нормализацией показателя.

Повышение содержания РФМК отмечалось при поступлении больных – $4,25 \pm 1,2$ г/л ($p < 0,05$), с дальнейшим увеличением – до $10,83 \pm 2,6$ г/л ($p < 0,05$) на 4-е сутки, незначительным снижением к 7-м суткам – $10,2 \pm 2,2$ г/л ($p < 0,05$). Повышенное содержание РФМК на момент выписки свидетельствовало о сохранении тромбинемии (табл. 2).

Таблица 2

***Динамика в системе гемостаза на фоне традиционной терапии у
больных
с рецидивным желудочно-кишечным кровотечением (n=25)***

Показатель	Показатели системы гемостаза у больных II группы с 1 по 7-е сутки.							
	норма	1-е сутки	2-е	3-и	4-е	5-е	6-е	7-е
Количество тромбоцитов (10^9 /л)	150 - 400	$274,15 \pm 5,24^{***}$	$158,25 \pm 5,8^*$	$159,05 \pm 4,6^*$	$207,85 \pm 3,9^{***}$	$248,4 \pm 5,5^{***}$	$306,6 \pm 3,28^{***}$	$240,4 \pm 4,3^{***}$
индуцирован-	34,5-57	76,3	70,4	68,8	65,0	50,1	49,4	42,6

ная агрегация (%)		$\pm 2,6^*$	$\pm 1,9^*$	$\pm 2,1^*$	$\pm 1,7^*$	$\pm 1,5^{***}$	$\pm 2,1^{***}$	$\pm 2,7^{***}$
радиус агрегатов	$9,3 \pm 2,8$	$14,5 \pm 0,9^*$	$14,1 \pm 1,1^*$	$5,3 \pm 0,1^{**}$	$4,77 \pm 0,5^{**}$	$9,2 \pm 0,2^{***}$	$8,9 \pm 1,7^{***}$	$11,4 \pm 0,4^{***}$
АЧТВ (сек.)	38-40	$30,2 \pm 1,2^*$	$39,4 \pm 0,47^{**}$	$44,3 \pm 1,04^*$	$41,2 \pm 1,6^{**}$	$38,7 \pm 0,57^{***}$	$38,0 \pm 1,3^{***}$	$35,7 \pm 1,8^{***}$
ПТВ (сек.)	12-15	$10,8 \pm 0,4^*$	$15,87 \pm 1,1^{**}$	$17,4 \pm 0,3^*$	$14,0 \pm 0,84^{***}$	$14,3 \pm 1,3^{***}$	$13,9 \pm 0,7^{***}$	$14,6 \pm 0,96^{***}$
ТВ (сек.)	14-16	$12,3 \pm 0,69^*$	$16,8 \pm 0,7^{**}$	$17,3 \pm 0,4^*$	$16,8 \pm 0,4^{**}$	$17,1 \pm 0,7^{**}$	$16,1 \pm 0,3^{***}$	$15,7 \pm 0,67^{***}$
Каолиновое время (сек)	$55 \pm 2,0$	$45,4 \pm 2,8^*$	$68,3 \pm 0,8^*$	$69,4 \pm 3,6^*$	$61,5 \pm 0,5^*$	$60,3 \pm 1,1^*$	$55,4 \pm 0,7^{***}$	$56,3 \pm 2,5^{***}$
АТ III (%)	80 – 120	$131,2 \pm 1,7^*$	$95,0 \pm 2,2^{**}$	$100,4 \pm 2,17^{***}$	$132,4 \pm 1,35^*$	$108,7 \pm 2,4^{***}$	$105,8 \pm 2,14^{***}$	$99,0 \pm 1,8^{***}$
Протеин С	0,7-1,1	$0,67 \pm 0,02^{***}$	$0,58 \pm 0,03^*$	$0,51 \pm 0,07^*$	$0,49 \pm 0,06^*$	$0,54 \pm 0,08^*$	$0,57 \pm 0,14^{***}$	$0,6 \pm 0,15^{***}$
ХП-3Ф (мин.)	6-11	$65,23 \pm 5,3^*$	$6,57 \pm 2,25^{**}$	$10,5 \pm 3,35^{**}$	$16,0 \pm 2,65^{**}$	$32,4 \pm 4,12^*$	$52,0 \pm 4,3^*$	$15,35 \pm 4,36^*$
Фибриноген (г/л)	2-4	$5,2 \pm 1,3^*$	$4,6 \pm 0,12^*$	$4,4 \pm 0,29^{***}$	$4,3 \pm 0,22^{***}$	$4,2 \pm 0,15^{***}$	$3,2 \pm 0,12^{***}$	$2,9 \pm 0,64$
РФМК (10^{-2} г/л)	0-3,5	$4,25 \pm 1,2^{***}$	$9,93 \pm 0,09^*$	$10,7 \pm 0,06$	$10,83 \pm 2,6^*$	$10,6 \pm 0,03^*$	$10,6 \pm 0,009^*$	$10,2 \pm 2,2^*$

Примечание. * – $p < 0,05$ – по сравнению с нормальными данными;

** – $p < 0,05$ – по сравнению с исходными данными;

*** – $p > 0,05$

Таким образом, у больных с однократным кровотечением отмечаются незначительные изменения в системе гемостаза с адекватным реагированием последней. При рецидиве кровотечения запускается патологический каскад свёртывания крови, проявляющийся гиперкоагуляцией и следующей за ней в результате коагулопатии потребления гипокоагуляцией. Наличие в крови таких больных высокого уровня РФМК – указывает на предрасположенность к развитию ДВС-синдрома и склонности к повторным кровотечениям из язв желудка и ДПК.

THE CONDITION OF HAEMOSTATIC SYSTEM OF THE PATIENTS WITH AN ACUTE ULCER GASTRODUODENAL BLEEDING.

S.I. Petrushko, YU.S. Vinnik, L.A. Taksanova, V.V. Balahonov, Yu.S. Vinnik
Krasnoyarsk state medical academy

There was examined the haemostatic system of the patients with one and repeated ulcer gastroduodenal bleeding during the first week of the sojourn of the pa-

tients at inpatients department. On the base of investigation was made a conclusion about an abnormal reaction of the haemostatic system of the patients with repeated ulcer gastroduodenal bleeding and about predisposing such patients to the development of repeated bleeding.

Литература

1. Белоусов А.С., Леонтьева Г.В., Туманян М.А., Залетаева Г.Е. Морфология нарушений микроциркуляции и гемостаза при язвенной болезни. // Современ. медицина. – 1983. – №1. – С. 12-15.
2. Блинова Т.В. Тромбоцитарно-сосудистый, коагуляционный гемостаз и реологические свойства крови у больных с эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1999. – 20 с.
3. Луцевич Э.В., Ярема И.В., Бахшалиев Б.Р. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений // Хирургия. – 1991. – № 9. – С. 55-60.
4. Носова В.П., Алексеева Л.М., Бобков Ю.И., Мумладзе Р.М., Попова О.А., Чапыгина Г.А. Особенности гемореологических изменений при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Современ. медицина. – 1989. – №4. – С. 87-90.
5. Орлов В.А., Якунин Г.А. Состояние гемостаза при язвенной болезни и раке желудка // Врачеб. дело. – 1984. – №11. – С. 80-83.
6. Осадчук М.А., Блинова Т.В. Особенности клиники, свёртывающей и фибринолитической активности крови при эрозивном гастродуодените и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктологии. – 1998. – №6. – С. 31-33.
7. Рогов В.Л. Состояние гемокоагуляции при гастродуоденальном кровотечении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1980. –13 с.
8. Станулис А.И., Кузеев Р.Е., Гольдберг А.П. Хирургическое лечение гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии // Хирургия. – 2001. – №3. – С. 17-21.

9. Blasco C., Petersen R., Cristaldo C. Value of emergency therapeutic endoscopy in gastrointestinal hemorrhage // Acta Gastroenterol. Lationam. – 1996. – Vol. 26, № 4. – P. 215-220.