© Коллектив авторов, 2006
УДК 616.33/.342-002.44-005.1-06:612.115

Г.И.Синенченко, Е.А.Селиванов, И.М.Мусинов

# СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ЯЗВЕННЫХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

2-я кафедра (хирургии усовершенствования врачей) (нач. — проф. Г.И.Синенченко) Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии (дир. — чл.-кор. РАМН проф. Е.А.Селиванов), Санкт-Петербург

**Ключевые слова**: хроническая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, система гемостаза, ДВС-синдром.

**Введение**. В настоящее время углублено представление о коагуляционном процессе, созданы новые методы для определения маркеров внутрисосудистого свертывания крови [1—3, 7, 8]. Это позволяет по-иному взглянуть на участие системы гемостаза во многих патологических процессах. Изменения в системе гемостаза при язвенных желудочно-кишечных кровотечениях и их роль в возникновении рецидива кровотечения и лечении этой категории больных изучены недостаточно [4].

**Материалы и методы**. Исследование выполнено у 120 больных с кровотечениями из хронических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Средний возраст пациентов составил 58 лет (от 16 до 91 года). Мужчин было 77 человек, женщин — 43. Сопутствующие заболевания выявлены у 72 (60%) больных. Хроническая язва желудка была источником кровотечения у 55 (45,8%) больных, хроническая язва двенадцатиперстной кишки — у 65 (54,2%). Оперативное вмешательство выполнено всего у 5 (16,7%) из 30 больных со средней кровопотерей и у 18 (37,5%) из 48 — с тяжелой кровопотерей. Все 30 пациентов с легкой кровопотерей лечились консервативными методами. Напротив, все 12 пациентов с крайне тяжелой кровопотерей были оперированы.

С целью минимизации воздействия на систему гемостаза перелитых в постгеморрагическом периоде факторов свертывания крови все больные с легкой и средней степенью кровопотери получали только кристаллоидные растворы и гемостатическую терапию. 30 больным с тяжелой кровопотерей, кроме этого, переливалось не более 300 мл свежезамороженной плазмы. У остальных 18 пациентов с тяжелой кровопотерей и у 11 больных с крайне тяжелой кровопотерей, в крови у которых наблюдались лабораторные признаки ДВС-синдрома, объем перелитой плазмы составил более 1000 мл. Общая летальность составила 9,3%.

Состояние системы гемостаза изучали при продолжающемся кровотечении и в постгеморрагическом периоде. Протромбиновое время с расчетом Международного нормализованного отношения — МНО [5], активность антитромбина III (АТIII) и содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (ортофенантролиновый метод) определяли при помощи реагентов НПО «РЕНАМ» (Москва) [2]. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ) [6], содержание D-димеров и продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ) — с использованием реактивов «Diagnostica Stago/Roche Diagnostics» (Франция). Определение D-димеров и ПДФ производили в полуколичественном варианте методом латексной агглютинации [7]. Исследовали концентрацию фибриногена по Р.А.Рутберг (1961) и количество тромбоцитов. Скрининг нарушений в системе протеина С, выражаемый в виде нормализованного отношения (НО), определяли реактивами НПО «РЕНАМ». Исследования производились с использованием коагулометра ST art 4 фирмы «Diagnostica Stago/Roche Diagnostics». В зависимости от целей исследования систему гемостаза изучали от 1 до 5 раз в сутки. Контролем служили показатели крови практически здоровых людей.

**Результаты и обсуждение**. В результате проведенного исследования установлено, что при продолжающемся желудочно-кишечном кровотечении происходит активация свертывающей системы крови, которая возникает на фоне уменьшения естественных антикоагулянтов. Степень активации свертывающей системы прямо пропорциональна тяжести кровопотери и имеет обратную зависимость с активностью естественных антикоагулянтов (табл. 1). Наиболее показательными тестами, свидетельствующими о гиперкоагуляции крови, оказались АЧТВ и РФМК, которые достоверно увеличивались уже при легкой кровопотере.

Укорочение АЧТВ, которое, как правило, коррелировало с показателями МНО, наблюдалось 2—4 ч от начала первых клинических признаков кровотечения. Принимая во внимание трудности оценки длительности гиперкоагуляционного периода, все же можно утверждать,

Таблица 1

**Показатели системы гемостаза при продолжающемся желудочно-кишечном кровотечении (M±m)**

| Показатели | Контроль (n=20) | Тяжесть кровопотери | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | легкая (n=20) | средняя (n=20) | тяжелая (n=20) | крайне тяжелая (n=10) |
| МНО | 1,0±0,03 | 0,98±0,02 | 0,97±0,02 | 0,96±0,02 | 0,94±0,02 |
| АЧТВ, с | 21,9±0,5 | 19,6±0,4** | 18,5±0,5*** | 17,8±0,5*** | 17,4±0,3*** |
| ТВ, с | 18,4±0,2 | 17,7±0,3* | 17,4±0,3** | 17,4±0,1*** | 17,3±0,2*** |
| Фибриноген, г/л | 3,5±0,1 | 3,5±0,1 | 3,4±0,1 | 3,4±0,2 | 3,2±0,2 |
| АТIII,% | 109,2±4,3 | 80,2±3,8*** | 71,2±4,6*** | 66,2±4,3*** | 56,2±8,1*** |
| Протеин С (НО) | 1,06±0,05 | 0,84±0,05** | 0,75±0,04*** | 0,73±0,05*** | 0,71±0,04*** |
| D-димер, мкг/л | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 | < 0,5 |
| ПДФ, мкг/л | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 | < 5 |
| РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л | 4±0,8 | 11,2±1,2*** | 11,7±1,2*** | 15,2±1,6*** | 15,8±1,5*** |

Здесь и в табл. 2 и 3:

*p<0,05.

**p<0,01.

***p<0,001 — различия с контрольной группой статистически достоверны.

что гиперкоагуляция крови при желудочно-кишечном кровотечении длится ни минуты, а часы (около 2—4 ч) и зависит от тяжести и скорости кровотечения.

Изменения в системе гемостаза при желудочно-кишечном кровотечении носят фазовый характер — гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляционными изменениями разной степени выраженности.

При легкой кровопотере гипокоагуляционные изменения носят незначительный и кратковременный характер. Так, увеличение АЧТВ [(24,7±0,9) с; p<0,01] наблюдалось только в 1-е сутки постгеморрагического периода. В этот же срок отмечено уменьшение уровня фибриногена [(3,0±0,2 г/л; p<0,05]. МНО в постгеморрагическом периоде имело тенденцию к увеличению, но не носило статистически значимый характер. Нормальное тромбиновое время и уровень D-димеров менее 0,5 мкг/л и ПДФ менее 5 мкг/л свидетельствуют не только об отсутствии дисфибриногенемии и значимой активации фибринолиза, но и о нормальных гемостатических свойствах образующегося сгустка крови.

При кровопотере средней степени тяжести гипокоагуляционные изменения в крови на 1-е сутки были более выражены и характеризовались удлинением АЧТВ и увеличением МНО (p<0,001), снижением фибриногена (p<0,001) и тромбоцитов (p<0,01). Последующие сроки наблюдения характеризовались восстановлением вышеуказанных показателей. Так, МНО и АЧТВ нормализовались на 4-е сутки, уровень фибриногена — на 5-е, а тромбоциты восстанавливались только на 6-е сутки наблюдения, что свидетельствует о сохраняющихся гипокоагуляционных изменениях в этот период. У 5 больных наблюдалась активация фибринолиза, проявляющаяся повышением ПДФ более 10 мкг/л. Гипокоагуляция у больных со средней кровопотерей протекает на фоне активации свертывающей системы крови, проявляющейся увеличением РФМК и снижением активности АТIII.

Изменения в системе гемостаза в постгеморрагический период при тяжелой кровопотере характеризовались не только гипокоагуляцией, но и сильной активацией фибринолиза у 18 больных (повышение ПДФ выше 10 мкг/л), из них у 8 (16,6%) уровень D-димера был выше 0,5 мкг/л.

Гипокоагуляция у больных с тяжелой кровопотерей носила более выраженный и длительный характер, чем при кровопотере средней степени тяжести (нормализация АЧТВ и МНО наблюдалась только на 5-е сутки, концентрация фибриногена и количество тромбоцитов восстанавливались к 6-м суткам). У некоторых больных гипофибриногенемия в первые 3 сут носила критический характер с уменьшением его количества до 1,25 г/л. Кроме того, в первые 2 сут регистрировалось удлинение тромбинового времени (p<0,001). Таким образом, гипофибриногенемия в этот период сочетается с нарушением гемостатических свойств образующегося сгустка (табл. 2).

Примечательно, что, несмотря на гипокоагуляцию, в крови наблюдается резкое увеличение РФМК (p<0,001), концентрация которых оставалась повышенной до 10-х суток постгеморрагического периода. При этом активность АТIII оставалась сниженной все сроки наблюдения.

Таблица 2

**Динамика показателей системы гемостаза в постгеморрагическом периоде при тяжелой кровопотере (M+m)**

| Показатели | Контроль | Сутки постгеморрагического периода | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-е | 3-и | 4-е | 5-е | 8-е |
| МНО | 1,0±0,03 | 1,34±0,06*** | 1,27±0,05*** | 1,16±0,03* | 1,08±0,04 | 1,04±0,03 |
| АЧТВ, с | 21,9±0,5 | 34,6±2,1*** | 26,4±0,7*** | 24,7±0,8* | 23,1±0,7 | 22,4±0,6 |
| ТВ, с | 18,4±0,2 | 26,1±1,3*** | 19,0±0,9 | 18,7±0,4 | 18,6±0,3 | 18,6±0,3 |
| Фибриноген, г/л | 3,5±0,1 | 2,3±0,2*** | 2,6±0,3*** | 2,7±0,2*** | 3,1±0,2* | 3,6±0,2 |
| АТIII, % | 109,2±4,3 | 66,3±6,2*** | 72,3±5,9*** | 78,2±4,9*** | 86,5±4,5*** | 94,7±4,8*** |
| РФМК, $\times 10^{-2}$ г/л | 4±0,8 | 15,4±1,8*** | 14,8±2,1*** | 11,3±1,3*** | 11,9±1,1*** | 7,9±0,8** |
| Тромбоциты, $\times 10^9$/л | 287,4±10,2 | 140,9±29,4** | 175,4±26,7** | 168,4±28,7** | 199,2±17,4** | 251,1±19,7 |

Максимальные изменения в системе гемостаза наблюдались при крайне тяжелой кровопотере. Гипокоагуляция у этих больных носила критический характер и сочеталась с активацией фибринолиза у 11 больных (кроме повышения ПДФ, D-димер был повышен у 7 из них). Нормализация показателей системы гемостаза у большинства больных с крайне тяжелой кровопотерей наступала позднее, чем при тяжелой кровопотере.

Таким образом, чем сильнее кровопотеря, тем выраженнее активация системы гемостаза, направленная на остановку кровотечения, и последующая гипокоагуляция крови. Гипокоагуляция крови в постгеморрагическом периоде сопровождается усилением интенсивности внутрисосудистого свертывания. Этим, по всей видимости, можно объяснить так называемые разнонаправленные сдвиги, а иногда и укорочение всех коагуляционных тестов у некоторых больных в постгеморрагическом периоде. Следует отметить, что реакция системы гемостаза на кровопотерю при прочих равных условиях индивидуальна, зависит от ее скорости, тяжести, предшествующего кровопотере гиперкоагуляционного синдрома и общей реактивности организма. Последняя напрямую связана с возрастом больных и имеющейся у них сопутствующей патологией. Вышеперечисленные обстоятельства диктуют необходимость индивидуального лабораторного контроля за системой гемостаза в постгеморрагическом периоде.

У 5 из 30 больных со средней, у 18 из 48 — с тяжелой и у 11 из 12 — с крайне тяжелой кровопотерей (всего у 37,7%) наблюдается более чем двукратное повышение ПДФ, которые свидетельствуют о перенесенном внутрисосудистом фибринообразовании и его лизисе. Уровни ПДФ более или равные 10 мкг/л и D-димеров более или равные 0,5 мкг/л приняты за лабораторный критерий развития синдрома внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). На эти цифры указывает также Г.А.Рябов и соавт. [8].

В ходе исследования установлено, что ПДФ и D-димеры в случае их увеличения определялись в крови, как правило, на 2-е сутки постгеморрагического периода, а иногда и позже. В связи с этим проведено сравнение коагулограмм больных с тяжелой кровопотерей в 1-е сутки постгеморрагического периода с и без повышения ПДФ. Установлено, что у больных с повышением ПДФ более 10 мкг/л по сравнению с другими пациентами с тяжелой кровопотерей в 1-е сутки наблюдается достоверное увеличение АЧТВ ($p<0,01$), уменьшение концентрации фибриногена ($p<0,01$) и количества тромбоцитов ($p<0,05$). Учитывая среднестатистические значения этих показателей, увеличение АЧТВ более чем в 1,5 раза, снижение фибриногена менее 1,5 г/л и уменьшение тромбоцитов менее $130\times10^9$/л могут быть приняты в 1-е сутки постгеморрагического периода за лабораторные критерии развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Уровень возникающего в последующие сроки повышения ПДФ и D-димеров наглядно свидетельствует о степени его выраженности.

По рекомендации V конференции Всероссийской ассоциации по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки (2000 г.), под ДВС-синдромом подразумевают такой вариант внутрисосудистого свертывания крови, при котором повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови оказывает самостоятельное влияние на течение заболевания в результате нарушения функции органов и систем [3].

Нами проведено сравнение некоторых показателей гомеостаза у больных с тяжелой кровопотерей с и без лабораторных признаков ДВС-синдрома. Изучение кислотно-основного состояния (КОС) выявило частично компенсированный метаболический ацидоз при поступ-

Таблица 3

**Изменение кислотно-основного состояния в постгеморрагическом периоде у больных с тяжелой кровопотерей (M+m)**

| Показатели | Контроль | Без лабораторных признаков ДВС-синдрома | | | | С лабораторными признаками ДВС-синдрома | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | При поступлении | Через 20–24 ч | На 2-е сутки | На 3-и сутки | При поступлении | Через 20–24 ч | На 2-е сутки | На 3-и сутки |
| pH | 7,4±0,01 | 7,32±0,03* | 7,39±0,01 | 7,42±0,01 | 7,41±0,01 | 7,29±0,02** | 7,34±0,02 | 7,4±0,01 | 7,41±0,01 |
| $P_aCO_2$, мм рт. ст. | 40,5±0,7 | 29,3±2,8** | 33,0±2,5* | 35,5±2,2 | 40,1±1,1 | 26,1±2,1*** | 25,6±2,1*** | 27,8±2,0*** | 27,6±2,3*** |
| BE, ммоль/л | 0,1±0,4 | –8,1±0,5*** | –4,6±1,2** | –1,6±0,8 | –0,9±0,7 | –10,2±0,7*** | –8,5±1,3*** | –7,9±1,2*** | –8,0±1,4*** |
| Лактат, ммоль/л | 1,0±0,1 | 2,1±0,1*** | 1,9±0,2* | 1,2±0,2 | 1,1±0,1 | 2,7±0,2*** | 2,5±0,1*** | 2,5±0,3*** | 2,6±0,3*** |

лении в обеих группах больных. Установлено, что для больных с лабораторными признаками ДВС-синдрома характерны более низкие значения исследуемых показателей (табл. 3). В последующие сроки наблюдения у больных без лабораторных признаков ДВС-синдрома наблюдается возвращение исследуемых показателей к нормальным уже на 3-и сутки постгеморрагического периода. Напротив, у больных с коагулопатией потребления (ДВС) на фоне нормализации КОС крови на 2-е и 3-и сутки сохраняется высокая концентрация лактата, снижено парциальное давление углекислого газа, увеличен дефицит оснований межклеточной жидкости, что говорит о повышении анаэробного окисления глюкозы, сохраняющейся гипоксии тканей и компенсаторной гипервентиляции.

Сравнение биохимических показателей у данных групп больных выявило, что при тяжелой кровопотере на 1-е сутки постгеморрагического периода достоверно повышено содержание в крови общего билирубина, аланин- и аспартатаминотрансфераз, мочевины. Характерно не только снижение суточного диуреза, но и появление общего белка в моче. При этом у больных с лабораторными признаками ДВС-синдрома определяются более высокие цифры исследуемых показателей, большинство из которых не нормализуется и к 3-м суткам постгеморрагического периода (табл. 4).

Вышеизложенные факты свидетельствуют о более сильном расстройстве метаболизма у больных с лабораторными признаками ДВС-синдрома и, как следствие, о большем напряжении компенсаторных механизмов, направленных на его восстановление, что приводит к более тяжелому состоянию больных в постгеморрагическом периоде.

С целью выяснения влияния системы гемостаза на рецидив желудочно-кишечного кровотечения детально проанализирована динамика коагулограмм у 14 больных с рецидивом кровотечения в стационаре. Всем им проводилась комплексная консервативная терапия.

Рецидив кровотечения наблюдался у 3 больных с кровопотерей средней степени тяжести, у 5 — с тяжелой и у 6 — с крайне тяжелой кровопотерей. На 1-е сутки нахождения в стационаре он возник у 7 (50%) пациентов, на 2-е — у 4 (29%), на 3-и — у 2 (14%) больных и еще у 1 больного рецидив развился на 4-е сутки. Это подтверждает хорошо известный факт, что с увеличением тяжести кровопотери увеличивается вероятность развития рецидива кровотечения, большинство из которых возникает в первые 3 сут постгеморрагического периода [4].

В предрецидивный период лабораторные признаки ДВС-синдрома выявлены у 10 из 14 больных. Еще у 2 пациентов наблюдалась гипокоагуляция разной степени выраженности и только у 2 (14%) больных с рецидивом кровотечения на 1-е сутки постгеморрагического периода АЧТВ и МНО имели разнонаправленные значения. Однако у обоих из них наблюдались гипофибриногенемия (фибриноген менее 2 г/л) и тромбоцитопения, что свидетельствует о гипокоагуляции и у этих пациентов.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика биохимических показателей крови у больных с тяжелой кровопотерей на 3-и сутки постгеморрагического периода с и без лабораторных признаков ДВС-синдрома**

| Показатели | Контроль | Без лабораторных признаков ДВС-синдрома (n=20) | С лабораторными признаками ДВС-синдрома (n=18) | Достоверность различий между группами больных без и с лабораторными признаками ДВС-синдрома |
|---|---|---|---|---|
| Общий билирубин, мкмоль/л | 10,4±1,8 | 12,9±1,6 | 16±2,6 | p>0,05 |
| АЛТ, U/L | 21,7±4,4 | 25,1±5,7 | 53±7,8** | p<0,05 |
| АСТ, U/L | 20,7±3,9 | 24±4,2 | 57,3±11,2* | p<0,05 |
| Белок мочи, г/л | – | – | 0,035±0,02 | – |
| Мочевина, ммоль/л | 5,2±0,6 | 5,9±0,9 | 11,2±1,2* | p<0,05 |

*p<0,05.

**p<0,01 — различия с контрольной группой статистически достоверны.

Таким образом, возникновение у некоторых больных при желудочно-кишечном кровотечении ДВС-синдрома приводит к их более тяжелому состоянию в постгеморрагическом периоде и способствует рецидиву кровотечения.

**Выводы**. 1. При желудочно-кишечном кровотечении происходит активация системы гемостаза, которая направлена на остановку кровотечения. Кратковременная гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляционными изменениями, выраженность и длительность которых зависят от тяжести и скорости кровопотери. Гипокоагуляция в постгеморрагическом периоде сопровождается усилением интенсивности внутрисосудистого свертывания крови.

2. При чрезмерной внутрисосудистой активации крови отложения фибрина наблюдаются не только в области источника кровотечения, но и в других отделах кровеносного русла. Возникает диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови.

3. Отложения фибрина при ДВС-синдроме, во-первых, утяжеляют расстройство микроциркуляции в органах и тканях, что приводит к более тяжелому состоянию больных и ухудшает репаративные процессы в язве, во-вторых, инициируют и поддерживают генерализованную плазминемию, которая способствует лизису тромба в язвенном кратере и рецидиву кровотечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багненко С.Ф., Синенченко Г.И., Курыгин А.А., Мусинов И.М. Современное представление о свертывании крови // Скорая мед. помощь.—2005.—№ 2.—С. 47–52.
2. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза.—М.: Ньюдиамед, 2001.—296 с.
3. Бокарев И.Н. Постоянное и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови // Клин. мед.—2000.—№ 8.—С. 37–41.
4. Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курыгин А.А. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии: патогенез, диагностика, лечение.—СПб.: Политехника, 2004.—242 с.
5. Дугина Т.Н. Международное нормализованное отношение протромбинового теста: клиническое значение и применение // Клин. лаб. диагн.—2004.—№ 2.—С. 42–45.
6. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.—М.: Мед. книга, 2001.—192 с.
7. Папаян Л.П., Князева Е.С. Д-димер в клинической практике: Пособие для врачей / Под ред. проф. Н.Н.Петрищева.—М.: ООО «Инсайт полиграфик», 2002.—20 с.
8. Рябов Г.А., Пасечник И.Н., Азизов Ю.М. Возможности диагностики синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови по данным определения D-димера — продукта лизиса фибрина // Кремл. мед.—2001.—№ 4.—С. 54–57.

Поступила в редакцию 30.11.2005 г.

G.I.Sinenchenko, E.A.Selivanov, I.M. Musinov

## THE HEMOSTASIS SYSTEM STATE IN PATIENTS WITH ULCEROUS GASTROINTESTINAL BLEEDINGS

In patients with gastrointestinal bleedings there occurs activation of the hemostasis system directed to arrest of bleeding. Short-term hypercoagulation directed to arrest of the bleeding gives place to hypocoagulative changes. Their degree and duration depend on the severity and rate of blood loss. The excessive intravascular activation of blood is accompanied by the formation of fibrin deposits not only in the area of the bleeding source but in other regions of the blood channel. There appears disseminated intravascular coagulation of blood deteriorating the reparative processes in the ulcer, initiating and maintaining generalized plasminemia which promotes the thrombus lysis in the ulcer crater and recurrent bleeding.