

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ЯЗВЕННЫМ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

*Кафедра общей хирургии ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
Тел. 8-392-71-29-70. E-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru*

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

Ключевые слова: язва, кровотечение, система гемостаза.

**Y. S. VINNIK, S. I. PETRUSHKO, Yu. A. NAZARYANC, L. V. KOCHETOVA,
M. N. KUZNETSOV, Ye. S. VASILENY, R. A. PAHOMOVA, A. B. KULIKOVA**

CONDITION OF SYSTEM OF THE HEMOSTASIS AT PATIENTS WITH ACUTE ULCERATIVE GASTRODUODENUM THE BLEEDING

*Department of general surgery GBOU VPO «Krasnoyarsk state medical university.
prof. V. F. Vojno-Yasenetsky»,
Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Geleznyak str., 1.
Tel. 8-392-71-29-70. E-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru*

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 patients 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.

Key words: ulcer, bleeding, hemostasis system.

Введение

Кровотечения из желудочных и дуоденальных язв занимают первое место в структуре осложнений и смертности [2, 6, 7].

До недавнего времени основную роль в развитии геморрагий при язвенной болезни отводили аррозии 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. 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, 3, 4]. При этом в литературе мало данных по исследованию гемостаза у больных с однократным и рецидивным кровотечением [5].

Цель исследования – оценить изменения в системе гемостаза при остром язвенном гастродуоденальном кровотечении (ОЯГДК) у больных в динамике.

Методика исследования

Было обследовано 75 больных с язвенной болезнью желудка и ДПК, осложнённой кровотечением. Из них 50 больных с однократным и 25 больных с ре-

цидивным кровотечением (I и II группы соответственно). Рецидив кровотечения развился преимущественно на 2-е (48%) и 3-и (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.

Методы исследования свертывающей системы крови: 1) исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза: а) подсчёт количества тромбоцитов; б) исследование индуцированной агрегации тромбоцитов; 2) исследование коагуляционного гемостаза: а) определение активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АЧТВ); б) определение протромбинового времени (ПТВ); в) определение тромбинового времени (ТВ); г) количественное определение фибриногена в плазме; д) определение каолинового времени плазмы (КВ); 3) определение первичных физиологических антикоагулянтов: а) определение прогрессивной активности антитромбина III (АТIII); б) определение уровня протеина С; 4) исследования фибринолитической системы: а) XIIa – зависимый эуглобулиновый лизис; 5) определение маркёров внутрисосудистого свертывания: а) ортофенантролиновый тест (ОФТ).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft, Inc.»).

Результаты и обсуждение

При поступлении у больных первой группы отмечалось нормальное количество тромбоцитов. На 2–3-и 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 гиперагрегационная тромбоцитопатия при индукции АДФ (2,5 мкг/мл) с нормальным радиусом образующихся агрегатов.

Изучение коагуляционного гемостаза позволило выявить умеренные гиперкоагуляционные 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 $51,2 \pm 1,19$ сек. ($P < 0,05$). Впоследствии наблюдалась тенденция к увеличению КВ, и на 7-е сутки наблюдения значение параметра достигало $55,4 \pm 1,8$ сек. ($P < 0,05$), что соответствовало норме. Протромбиновый тест и тромбиновый тест у больных изменялись в пределах нормальных значений.

Уровень фибриногена, являющегося неспецифическим маркером острой фазы воспаления, при поступлении составил $3,4 \pm 0,24$ г/л ($P < 0,05$), с достоверным 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 ($P > 0,05$).

Особое внимание уделяли результатам ОФТ. ОФТ позволяет определять количественные изменения уровня редуцированных фибринмономерных комплексов. РФМК являются промежуточными продуктами образования нерастворимого фибрина. РФМК являются маркерами тромбинемии и внутрисосудистого свертывания крови. Доказано, что образующиеся продукты паракоагуляции способны вызывать блокаду микроциркуляции, что приводит к усилению ишемии язвенного дефекта и ухудшению регенерации.

Уровень растворимого фибрина на момент поступления составил $4,25 \pm 0,05$ г/л ($P < 0,05$) с повышением до $9,83 \pm 0,06$ г/л к 3-м суткам и постепенным снижением до $5,2 \pm 0,03$ г/л ($P > 0,05$) к 7-м суткам. К моменту выписки происходило снижение показателя до нормальных величин.

Активность первичных физиологических антикоагулянтов, которую оценивали по уровню активности 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 незначительны. Уровень протеина С – индуктора первичных физиологических антикоагулянтов 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 (табл. 1).

Исследование параметров системы свертывания крови у больных второй группы позволило выявить следующие закономерности.

При поступлении уровень тромбоцитов составил $274,15 \pm 5,24$ с достоверным резким снижением на 2-е сутки до нижней границы нормы $158,25 \pm 5,8$ ($P < 0,05$). Впоследствии отмечалось прогredientное 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. По показателям кефалин-каолинового времени при поступлении наблюдалась активация внутреннего пути образования протромбиназы 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 по активированному частичному тромбопластиновому времени до $35,7 \pm 1,8$ сек. на 7-е сутки ($P > 0,05$).

Дополнительно оценить активацию внутреннего механизма и подтвердить изменения в АЧТВ возможно по изменению каолинового времени. 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-и 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 выявлены у больных при поступлении $12,3 \pm 0,69$ сек. ($P > 0,05$). На 2–3-и 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-и 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 незначительным 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 наблюдения, что указывает на способность поддержания концентрации одного из важнейших ферментов системы свертывания достаточно длительное время. Повышенная концентрация фибриногена и ряда ингибиторов, являющихся белками острой фазы, потенцирует гиперкоагуляцию.

Повышение содержания РФМК отмечалось при поступлении больных: $4,25 \pm 1,2$ г/л ($P < 0,05$) с дальнейшим повышением 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 ($P < 0,05$), повышенным содержанием в течение всего заболевания, несмотря на проводимое интенсивное лечение: $9,27 \pm 0,8$ г/л ($P < 0,05$) и перед выпиской из стационара: $9,2 \pm 0,5$ мкг/мл ($P < 0,05$). Можно предполагать о недостаточной эффективности проводимого лечения. Повышенное содержание РФМК на момент выписки свидетельствует о сохранении тромбинемии.

Таблица 1

Динамика изменений в системе гемостаза на фоне традиционной терапии у больных с однократным ОЯГДК

Показатель	Норма	1-е сутки (n-50)	2-е сутки (n-50)	3-и сутки (n-50)	4-е сутки (n-50)	5-е сутки (n-50)	6-е сутки (n-50)	7-е сутки (n-50)
Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$)	150–400	249,85±4,11	177,15±2,7	181,35±1,8	187,57±5,8	189,75±3,9	242,55±3,2	243,9±2,16
Индукцированная агрегация (%)	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	60,7±2,1
Радиус агрегатов	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	10,1±0,9
АЧТВ (сек.)	38–40	34,2±1,4	34,9±0,47	35,3±1,6	36,4±1,6	36,9±0,57	37,7±1,3	38,2±1,8
ПТВ (сек.)	12–15	13,1±0,96	13,87±1,1	12,4±0,3	13,0±0,84	13,5±1,3	12,8±0,7	14,1±0,96
ТВ (сек.)	14–16	15,8±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±1,19	52,8±0,8	53,4±1,3	54,3±0,5	54,9±1,1	55,1±0,7	55,4±1,8
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±0,4	0,66±0,09	0,67±0,19	0,69±0,12	0,72±0,07	0,69±0,11
ХП-ЗФ (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
ОФТ (10^{-2} г/л)	0–3,5	4,25±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

Таблица 2

Динамика изменений в системе гемостаза на фоне традиционной терапии у больных с рецидивным язвенным желудочно-кишечным кровотечением

Показатель	Норма	1-е сутки (n-50)	2-е сутки (n-50)	3-и сутки (n-50)	4-е сутки (n-50)	5-е сутки (n-50)	6-е сутки (n-50)	7-е сутки (n-50)
Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$)	150–400	274,15±5,24	158,25±5,8	159,05±4,6	207,85±3,9	248,4±5,5	306,6±3,28	240,4±4,3
Индукцированная агрегация (%)	60,7±2,1	76,3±2,6	70,4±1,9	68,8±2,1	65,0±1,7	50,1±1,5	49,4±2,1	42,6±2,7
Радиус агрегатов	10,1±0,9	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	30,2±1,2	39,4±0,47	44,3±1,04	41,2±1,6	38,7±0,57	38,0±1,3	35,7±1,8
ПТВ (сек.)	12–15	10,8±0,4	15,87±1,1	17,4±0,3	13,0±0,84	13,5±1,3	12,8±0,7	14,1±0,96
ТВ (сек.)	14–16	12,3±0,69	16,8±0,7	17,3±0,4	15,8±0,4	15,1±0,7	15,3±0,3	15,6±1,2
Каолиновое время (сек.)	55±2,0	45,4±2,8	68,3±0,8	69,4±3,6	61,5±0,5	60,3±1,1	55,4±0,7	56,3±2,5
АТ III (%)	80–120	131,2±4,7	95,0±2,2	100,4±2,17	132,4±1,35	108,7±2,4	105,8±2,14	99,0±1,8
Протеин С	0,7–1,1	0,67±0,02	0,58±0,3	0,51±0,07	0,49±0,06	0,54±0,08	0,57±0,14	0,6±0,05
ХП-ЗФ (мин)	6–11	65,23±5,3	6,57±2,25	10,5±3,35	16,0±2,65	32,4±4,12	52,0±4,3	15,35±4,36
Фибриноген (г/л)	2–4	5,2±1,3	4,6±0,12	4,4±0,29	4,3±0,22	4,2±0,15	3,2±0,12	2,9±0,64
ОФТ (10^{-2} г/л)	0–3,5	4,25±1,2	9,93±0,09	10,7±0,06	10,83±2,6	10,6±0,03	10,6±0,009	10,2±2,2

К компенсаторным механизмам, препятствующим внутрисосудистой активации свертывания и отложению фибрина с развитием генерализованных микротромбозов, относятся: ингибиторы коагуляции АТ-III и активация фибринолиза. Ингибитором, обеспечивающим до 75% антитромботической активности, является антитромбин-III.

При поступлении показатель активности АТ-III был повышен до 131,2±4,7% ($P<0,05$) с достоверным снижением относительно исходных данных на 2-е сутки: 95,0±2,2% ($P<0,05$) и содержанием 99,0±1,8% ($P<0,05$) в финале заболевания. Значительное количество АТ-III депонируется в тканях. Предполагается, что депонированный белок может играть роль буфера, под-

держивающего стабильный уровень АТ-III в плазме. Такая динамика вполне соответствует интенсивности и степени компенсации диагностированных нами тромбогеморрагических нарушений. Уровень протеина С при поступлении находился на нижней границе нормы: 0,67±0,02 ($P>0,05$) с достоверным снижением на 4-е сутки: 0,49±0,06 ($P<0,01$). Уровень протеина С на 7-е сутки составил 0,6±0,05 ($P<0,05$) с нормализацией показателя к моменту выписки: 0,7±0,07.

При поступлении время внутреннего пути активации фибринолиза было резко удлинено: 65,23±5,3 мин ($P<0,001$) с достоверным по сравнению с исходным показателем резким укорочением на 2-е сутки: до 6,57±

2,25 мин ($P<0,001$) (практически нижняя граница нормы). На 7-е сутки отмечалось повторное угнетение фибринолитической системы: $15,35\pm 4,36$ мин ($P<0,05$). К моменту выписки фибринолиз по-прежнему был угнетён: $32,4\pm 5,6$ мин ($P<0,001$) (табл. 2).

Таким образом, у больных с однократным кровотечением отмечаются незначительные изменения в системе гемостаза.

У больных с рецидивным кровотечением на первых этапах система гемостаза не может адекватно реагировать, в результате чего запускается патологический каскад свёртывания крови, проявляющийся чрезмерной гиперкоагуляцией и последующей коагулопатией потребления – гипокоагуляцией. Наличие в крови высокого уровня РФМК свидетельствует о предрасположенности к развитию ДВС-синдрома и склонности к повторным кровотечениям из язв желудка и ДПК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов А. С., Леонтьева Г. В., Туманян М. А., Залетаева Г. Е. Морфология нарушений микроциркуляции и гемостаза при язвенной болезни // Современная медицина. – 1983. – № 1. – С. 12–15.

2. Луцевич Э. В., Ярема И. В., Бахшалиев Б. Р. Диагностика и лечение желудочно-кишечных кровотечений // Хирургия. – 1991. – № 9. – С. 55–60.

3. 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 // Современная медицина. – 1989. – № 4. – С. 87–90.

4. Орлов В. А., Якунин Г. А. Состояние гемостаза при язвенной болезни и раке желудка // Врачебное дело. – 1984. – № 11. – С. 80–83.

5. Осадчук М. А., Блинова Т. В. Особенности клиники, свёртывающей и фибринолитической активности крови при эрозивном гастродуодените и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 6. – С. 31–33.

6. Станулис А. И., Кузеев Р. Е., Гольдберг А. П. Хирургическое лечение гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии // Хирургия. – 2001. – № 3. – С. 17–21.

7. Blasco C., Petersen R., Cristaldo C. Value of emergency therapeutic endoscopy in gastrointestinal hemorrhage // Acta gastroenterol. lationam. – 1996. – Vol. 26. № 4. – P. 215–220.

Поступила 14.02.2013

Ю. С. ВИННИК¹, Е. В. РЕПИНА^{2,3}, Е. В. СЕРОВА¹, С. В. МИЛЛЕР², Н. А. ЧАЙКИН²

ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА МИРИЗЗИ

¹Кафедра общей хирургии Красноярского государственного медицинского университета
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого,

Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Тел. 8-913-5991718. E-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru;

²МБУЗ «Городская клиническая больница № 7»,

Россия, г. Красноярск, ул. акад. Павлова, 4;

³ФГБУЗ «Сибирский клинический центр» ФМБА России,

Россия, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, 34б. Тел. (391) 277-33-55

Желчно-каменная болезнь сохраняет лидирующие позиции в мире по распространённости, уступая лишь атеросклерозу. Ультразвуковое исследование в диагностике желчно-каменной болезни является основным неинвазивным и безопасным методом, позволяющим быстро поставить диагноз. Однако при синдроме Мириizzi возникают диагностические трудности. Необходимость дооперационной диагностики синдрома Мириizzi методом ультразвукового исследования необходима для выбора оптимальной тактики и технических особенностей планируемых оперативных вмешательств, оценки возможности применения эндоскопических методов лечения.

Ключевые слова: желчно-каменная болезнь, синдром Мириizzi, ультразвуковое исследование.

Yu. S. VINNIK¹, E. V. REPINA^{2,3}, E. V. SEROVA¹, S. V. MILLER², N. A. CHAIKIN²

IMPORTANCE OF ULTRASOUND EXAMINATION IN THE DIAGNOSIS OF THE SYNDROME OF MIRIZZI

¹Department of general surgery Krasnoyarsk state medical university n. a. professor V. F. Voyno-Yasenetsky,
Russia, 660022, Krasnoyarsk, Partizan Geleznyak str. 1. Tel. 8-913-5991718. E-mail: Vikto-potapenk@yandex.ru;

²MHBI «City clinical hospital № 7» of the city of,

Russia, Krasnoyarsk, str. Pavlova, 4;

³FHSI «Siberian clinical center» of the FMBA of RF,
Russia, Krasnoyarsk, Karl Marx, 34b. Tel. (391) 277-33-55

Gallstone disease remains the leading position in the world in the incidence, second only to atherosclerosis. Ultrasound examination in the diagnosis of gallstone disease is the main non-invasive and safe method to quickly diagnose. However the syndrome of Mirizzi diagnostic difficulties arise. The need to preoperative the syndrome of Mirizzi by ultrasound is necessary to select the optimal strategy and the technical features of the planned surgery, to evaluate the application of endoscopic treatment.

Key words: gallstone disease, syndrome of Mirizzi, ultrasonography.