

Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.

**НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА  
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ  
ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

(МОНОГРАФИЯ)




Ташкент – 2021

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**«СОГЛАСОВАНО»**

**Начальник отдела развития  
науки д.м.н., доцент**

  
\_\_\_\_\_ **Б.О.Худанов**  
« 12 » 10 2021 г.

**«УТВЕРЖДАЮ»**

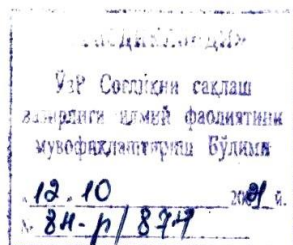
**Начальник Управления науки  
и образования д.м.н., доцент**

  
\_\_\_\_\_ **А.Т.Махмудов**  
« 12 » 10 2021 г.

**Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.**

**НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ  
ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

*(Монография)*



**Ташкент – 2021**

**УДК:616.36–002 +616–004–036.12: 616–02–022.6**

**Составители:**

**Курбонова З.Ч.** – доцент кафедры Гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела ТМА, PhD

**Бабаджанова Ш.А.** – профессор кафедры Гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела ТМА, д.м.н.

**Рецензенты:**

**Махмудова А.Д.** – заместитель директора по науке НИИ Гематологии и ПК МЗ РУз., профессор, д.м.н.

**Маткаримова Д.С.** - доцент кафедры Гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

Монография предназначена для гематологов, инфекционистов, гепатологов, гастроэнтерологов, врачей общей практики, студентов, клинических ординаторов и магистров медицинских ВУЗов.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ .....	
Глава I. 1.1. Геморрагические осложнения при хронических диффузных заболеваниях печени .....	8
1.2. Нарушения сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии .....	19
1.3. Особенности нарушения коагуляционного звена гемостаза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии.....	28
Глава II. 2.1. Характеристика материалов исследования системы гемостаза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии ....	36
2.2. Общеклинические методы исследования .....	40
2.3. Свертывающая система крови .....	45
2.4. Исследование свертывающей системы крови .....	60
2.5. Исследование пунктата костного мозга .....	82
2.6. Статистическая обработка материала .....	85
Глава III. Характеристика геморрагического синдрома у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени .....	86
Глава IV.4.1. Патология тромбоцитов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии .....	90
4.2. Нарушение кроветворения у больных циррозом печени вирусной этиологии .....	99
4.3. Особенности функции тромбоцитов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии .....	104
Глава V. 5.1. Нарушение коагуляционного гемостаза у больных с циррозом печени вирусной этиологии .....	111

5.2. Нарушение коагуляционного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами вирусной этиологии .....	118
ВЫВОДЫ .....	120
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	121
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	122

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения  
ВРВП – варикозно – расширенные вены пищевода  
ВСК – время свертывания крови  
ГАТ – гемолизат–агрегационный тест  
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови  
ДЭ – дисфункция эндотелия  
ЖКТ – желудочно–кишечный тракт  
МНО – международное нормированное отношение  
НВV – вирус гепатита В  
НСV – вирус гепатита С  
ПВ – протромбиновое время  
ПГ – портальная гипертензия  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ТВ – тромбиновое время  
ТВВ – тромбоз воротной вены  
ТПГ – толерантность плазмы к гепарину  
ТТ – тромботест  
ФА – фибринолитическая активность  
ХВГ – хронический вирусный гепатит  
ХДЗП – хроническиедиффузные заболевания печени  
ЦП – цирроз печени  
ЭГК – эндотелиальный гликокаликс

## ВВЕДЕНИЕ

Многие исследования показали, что одной из наиболее частых причин возникновения хронического гепатита и цирроза печени является инфицирование вирусами гепатита В, С и D (ВОЗ, 2017). По данным ВОЗ, инфицирование вирусами парентеральных гепатитов в мире составляет около 325 млн. человек, а более 500 млн. человек имеют безклиническое носительство вирусов. В 2015 г. вирусный гепатит стал причиной 1,34 млн случаев смерти, что превышает смертность от туберкулеза и ВИЧ. По данным исследования ряда ученых, роль гемостаза в остановке кровотечения, нарушение кровообращения, восстановлению целостности кровеносных сосудов и тканей зависит от обмена веществ в организме: образование факторов свертывания крови и их расход зависит от скорости обмена веществ в тканях.

Физиология гемостатической системы тесно связана с функцией печени, поскольку гепатоциты синтезируют основную часть факторов свертывания крови, противосвертывающих белков, фибринолизующих факторов и стимуляторов тромбоцитопоэза. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, геморрагические высыпания, кровоизлияния, носовые кровотечения, одонторрея, меноррагии у пациентов с циррозами печени являются актуальными клиническими проблемами.

Монография посвящена изучению степени выраженности нарушений сосудисто - тромбоцитарногои коагуляционного гемостаза при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии. Результатом проведенного научного исследования является разработка новой концепции. В частности, описана клиническая картина геморрагического синдрома, изучены количество и функциональные свойства тромбоцитов у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии, разработан механизм оценки эффективности лечения приобретенной тромбоцитопатии у больных с хроническими гепатитами и циррозами печени. Профилактика

геморрагического синдрома имеет важное значение в повышении эффективности лечения заболевания.

В нашей стране предпринимаются целенаправленные меры по повышению качества медицинской помощи и медицинских услуг, предоставляемых населению, в том числе повышение на новый уровень диагностику и лечение заболеваний, распространяемых опасными вирусами. Определены задачи исследования по повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи населению страны, формирование системы медицинской стандартизации, внедрения новых методов диагностики и лечения для обеспечения здорового образа жизни и профилактики заболеваний. Реализация этих задач позволит снизить геморрагические осложнения путем повышения на новый уровень диагностику и лечение циррозов печени и хронических вирусных гепатитов и оказания своевременной медицинской помощи, совершенствования использования современных технологий для качественного медицинского обслуживания населения.

В последние годы Государством приняты многие указы и программы по охране здоровья населения страны. Данная монография в определенной степени служит выполнению задач, поставленных в Постановлении Президента Республики Узбекистан от 10.02.2020 г. № ПП-4592 "О мерах по развитию служб гематологии и трансфузиологии в Республике Узбекистан, а также дальнейшей поддержке лиц, страдающих онкогематологическими и трудноизлечимыми заболеваниями", Указе Президента Республики Узбекистан от 7 февраля 2017 года УП - 4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 – 2021 годы», в Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП - 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлению Президента от 20 июня 2017 года ПП - 3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан», Указе Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП - 5590 «О комплексных ме-



рах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Кабинета Министров Республики Узбекистан от 24.07.2017г. N 537 «О дополнительных мерах по предупреждению распространения инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан», а также задач, обозначенных в других нормативно-правовых документах касающихся данной деятельности.

## **Глава I. 1.1. Геморрагические осложнения при хронических диффузных заболеваниях печени.**

Хронические диффузные заболевания печени занимают одну из главных мест среди заболеваний органов пищеварения, который является актуальной проблемой в сфере эпидемиологической, социальной и клинической медицины [35, 47, 30,104]. Социально–эпидемиологическая значимость определяется прогрессирующей тенденцией к росту заболеваемости хроническими гепатитами и циррозами печени во всем мире [34, 109]. На протяжении последних десятилетий заболеваемость циррозом печени остается стабильно высокой и составляет 30% от общего числа больных хроническими диффузными заболеваниями печени, находящихся на лечении в специализированных стационарах [56,23, 126]. Несвоевременная диагностика и лечение заболевания приводит к длительной утрате трудоспособности с инвалидизацией и высокой летальностью.

Первое место среди причин смерти при неопухолевых заболеваниях органов пищеварения занимает цирроз печени [38, 40,55]. Пятилетняя вероятность декомпенсации сформировавшегося цирроза составляет около 20%, десятилетняя – 60%. При декомпенсации цирроза в значительной мере увеличивается летальность [41, 64] и через 3 года остаются в живых только 11–40% больных [46, 60].

Клиническая картина цирроза печени многообразна, так как вовлекаются в патологический процесс почти все системы организма. Основные признаки заболевания связаны с наличием печеночно–клеточной недостаточности и гипертензией в системе портальных сосудов. По данным ряда авторов, основными причинами смерти при циррозах печени являются печеночная кома (40–60%) и кровотечения из верхних отделов желудочно–кишечного тракта (20–40%). Гораздо реже встречаются рак печени, интеркуррентные инфекции и гепаторенальный синдром [48, 72]. Своевременное выявление данной патологии позволяет значительно увеличить длительность и улучшить качество жизни таких больных [50, 114].

Основным этиологическим фактором, который приводит к возникновению хронических поражений печени, являются гепатотроп-

ные вирусы. Согласно данным ВОЗ, вирусами гепатита инфицировано или в прошлом перенесли гепатит около 2 млрд. человек в разных странах мира [58, 63]. По данным эпидемиологов в России число инфицированных вирусом гепатита С составляет от 3 до 4 млн. человек [52, 57].

По данным доклада ВОЗ (2017), вирусные гепатиты широко распространены, но наиболее высокий уровень заболеваемости гепатитом В отмечается в Регионах Западной части тихоого океана – 6,2% (115 млн) населения и в странах Африки, где хронически инфицированы 6,1% (60 млн.) населения. Заболеваемость вирусом гепатита В странах Восточного Средиземноморья составляет 3,3% (21 млн.), в Юго–Восточной Азии 2% (39 млн.), в странах Европейского региона 1,6% (15 млн.), в странах Америки 0,7% (7 млн.) населения.

В публикациях Всемирной организации здравоохранения приводятся данные об устойчивой тенденции к росту числа хронических диффузных заболеваний печени во всем мире, которыми болеют более 2 млрд. человек. Инфицированность вирусом гепатита С в регионах Средиземноморья составляет 2,3% (15 млн.), в странах Европы 1,5% (14 млн.), в регионах Африки 1% (11 млн.), в странах Америки 1% (7 млн.), в регионах Западной части Тихого океана 1% (14 млн.) и в регионах Юго–Восточной Азии 0,5% (10 млн.) населения. В России в течение последних нескольких лет заболеваемость хроническим гепатитами В находится на уровне 14–16 случаев на 100 000 населения, а хроническими гепатитами С на уровне 11 случаев на 100 000 населения. ЦП в России находится на 6–ом месте среди причин смерти и ответственен за 47 200 или 2% всех смертей в год и следуя после ИБС, цереброваскулярной болезни, травм и несчастных случаев, насильственных смертей, а также суммарного количества случаев рака трахеи, бронхов и легких. Значительное число пациентов умирают от болезни на пятом или шестом десятилетии жизни, т.е. в трудоспособном возрасте [130].

По статистическим данным, в Республике Узбекистан вирусные гепатиты снижаются в динамике. С 1990 года по 2014 годы заболеваемость вирусными гепатитами снизилась в 7,1 раз, что составляло

123,5 случаев на 100 000 населения, против 882,0 на 100 000 населения. С 2009 по 2014 годы вирусные гепатиты снизились на 18,6%. Вместе с тем, на одного больного желтушной формой приходится 10–15 безжелтушных форм, количество переболевших значительно больше, чем редкие случаи хронизации процесса после перенесенных вирусных гепатитов В, С и Д [10, 129].

В большинстве случаев цирроз печени является неблагоприятным исходом развития хронических гепатитов [33, 75, 86]. В последние годы увеличилось количество циррозов в исходе вирусного гепатита С до 30,3% [7, 15]. Прогноз течения гепатита С значительно варьирует у каждого пациента в зависимости от факторов вируса и от больного. Учитывая латентность течения развивающегося цирроза, формирование разнообразных и тяжелых фатальных осложнений происходит через 3–5 лет [1, 59].

Вместе с тем, выяснение этиологии ЦП очень важно для профилактики формирования ЦП и его осложнений [26, 37]. Развитие портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной дисфункции усугубляет клиническое течение хронических гепатитов и циррозов, определяют летальность и прогноз у данной категории больных [14, 16, 20, 82].

Изучение патогенеза, проблемы с диагностикой и коррекцией нарушений системы гемостаза интересуют внимание большинства специалистов различных областей медицины, так как почти все специалисты сталкиваются в своей практике с патологией печени. Печень является одним из главных органов, от функции которого зависит гемостаз, поэтому диффузные поражения печени являются причиной сложных нарушений свертывания крови. Большинство факторов свертывания крови, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоэза синтезируются гепатоцитами, поэтому диффузные поражения ее паренхимы приводят к сложным нарушениям свертывания крови [84].

Роль печени в процессе свертывания крови весьма велика, так как патология печени приводит к функциональной недостаточности гепатоцитов, которые синтезируют факторы всех звеньев гемостаза.

Выраженные поражения гепатоцитов приводят к манифестации клинико–лабораторных проявлений хронических гепатитов или циррозов печени, что определяет степень тяжести и продолжительности заболевания. Известно, что всего лишь 10–15 % гепатоцитов могут обеспечить нормальный уровень факторов свертывания крови для функционирования свертывающей и противосвертывающей систем. Для оценки свертывающей и противосвертывающей систем необходимо исследование всех звеньев гемостаза. Появление таких геморрагических признаков, как кожные геморрагии, носовые, десневые, кишечные, маточные и кровотечения из других локализаций свидетельствуют о нарушении баланса и нарушения свертывающей системы при хронических гепатитах и циррозах печени. Желудочно–кишечные кровотечения являются серьезной проблемой патологии печени, которые значительно ухудшают прогноз и течение заболеваний печени.

Основными причинами геморрагического синдрома при заболеваниях печени являются снижение количества тромбоцитов, повреждение сосудистого эндотелия и нарушение синтетической способности печени. У пациентов с печёночной недостаточностью часто имеются одновременно лабораторные признаки и гиперкоагуляции, и гипокоагуляции, и гиперфибринолиза [32]. Было описано лечение венозного тромбоза у пациентов с циррозом, использующих рутинную антикоагулянтную терапию гепарином и витамином К, но с высоким уровнем осложнений кровотечения [110].

Все процессы обмена веществ в организме постоянно находятся в динамике, но сохраняется равновесие, при нарушении которых развивается дисбаланс патологии гомеостаза. Контроль этих процессов имеет противоположный характер, который необходим для сохранения гомеостаза в организме и ее приспособление к различным изменениям. При истощении систем организма при воздействии патогенных факторов, изменяется равновесие, что схоже с взаимоотношениями регуляции функции свертывания крови. Изменения гемостаза в конечной стадии заболевания печени оказывает существенное влияние на осложнения, связанные с угрозой кровотечения [68].

Кроме того, ретикулоэндотелиальная система печени обеспечивает клиренс активированных форм гемостатических факторов. Изменения функции печени при острых и хронических заболеваниях приводят к отклонениям в системе свертывания крови, которые predisposing манифестацию либо кровотечения, либо тромбоза [78,93]. Кровотечение является наиболее распространенным осложнением циррозов печени за счет нарушения синтеза факторов свертывания, активации фибринолиза, тромбоцитопении и тромбоцитопатии [32].

Основными причинами геморрагических проявлений являются: низкий уровень тромбоцитов, повышенное международное нормированное отношение (МНО) и активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время [121], нарушение функции тромбоцитов, снижение уровней факторов свертывания (II, V, VII, IX, X, XI), количественные и качественные аномалии фибриногена, недостаток витамина К, низкий уровень активности тромбина и ингибиторов фибринолиза [12].

Однако, как и при подсчете тромбоцитов, нарушение коагуляции не всегда предсказывают кровотечение или повышение свертывания крови у больных с циррозом печени. Стандартные тесты коагуляции, включая ПВ и АЧТВ, были разработаны для мониторинга терапии, так как они не обнаруживают уровень антикоагуляционных белков, а предназначены для измерения только ранних фаз образования тромбина и начального образования сгустка [101]. Однако у пациентов с заболеваниями печени этот показатель медленнее из-за более низких уровней факторов свертывания плазмы. ПВ и АЧТВ не были разработаны для оценки *in vivo* гемостаза, и в целом было установлено, что они не всегда коррелируют с риском кровотечения [116]

Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка является наиболее грозным и самым частым осложнением портальной гипертензии [19,29, 124]. Доминирующей причиной смерти у больных циррозом печени являются пищеводно-желудочные кровотечения из ВРВП [13,25]. Летальность от первого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода составляет 50–70% [22, 31], а в стадии де-

компенсации достигает до 76–80% [5]. Кровотечения рецидивируют в 28–70% случаев в течение года и в 80–90% случаев в течение двух лет [3, 54], поэтому все они нуждаются в обязательном профилактическом лечении [2, 112]. Дальнейшее определение риска кровотечений не зависит от возраста и пола пациентов, а основано на степени печеночной декомпенсации [118].

Рецидивы гастроэзофагальных кровотечений вследствие портальной гипертензии (ПГ) у больных циррозом печени считаются одной из сложных проблем современной медицины [39, 69]. Рецидивирующие кровотечения не поддаются к медикаментозному лечению одной трети пациентов, а сильная и частая кровопотеря является причиной развития анемии, что в свою очередь приводит к развитию декомпенсации функции печени. При отсутствии какой-либо коррекции портальной гипертензии, средняя продолжительность жизни больных циррозом не превышает 19 месяцев [76, 108].

При ретроспективном анализе выживаемости больных при кровотечении из варикозно расширенных вен ученых Каролинского университета Швеции было обнаружено, что 5 – летняя выживаемость выросла от 31 % до 49 %, что было связано с улучшением лечения острого кровотечения из ВРВП, с применением различных методов профилактического консервативного лечения [119].

Персистенция гепатотропного вируса в печеночную ткань приводит к развитию воспалительной реакции, активации фиброгенеза, который приводит к формированию цирроза печени и зачастую является причиной развития недостаточности печени и портальной гипертензии. Известно, что микроциркуляторное русло и соединительная ткань первыми реагируют на воздействие различных патологических факторов, а эндотелий как основной компонент системы микроциркуляции обеспечивает регуляцию проницаемости сосудов, состояние гемостаза, выполнение транспортных и барьерных функций, модуляцию процессов воспаления, регенерации и метаболизма внеклеточного матрикса [97].

Рядом авторов было показано, что наличие мутаций генов эндотелиальной дисфункции, ренин–ангиотензиновой системы и воспале-

ния ухудшает прогноз хронического гепатита С. Так, в отдельных исследованиях предполагается вклад полиморфизма аллельных генов свертывания крови и генов, ответственных за тромбоцитарные рецепторы в данный процесс, однако имеющиеся данные литературы весьма противоречивы [127]. Важную роль среди проявлений хронической инфекции гепатита С отводится смешанной криоглобулинемии, которая может быть причиной развития криоглобулинемического васкулита. Однако, роль аллельных генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов в формировании криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническими вирусными гепатитами, изучена недостаточно [51].

Цирроз печени часто сопровождается гиперспленизмом, что является частой причиной вторичной тромбоцитопении и геморрагического синдрома. Было продемонстрировано, что у пациентов с циррозом также снижены уровни ингибиторов фибринолиза и, следовательно, усиление фибринолиза, что также может быть причиной кровотечений и кровоизлияний [111].

Оценка фибринолиза у больных хроническими вирусными патологиями печени выражается активностью активатора тканевого плазминогена и уровнем ингибитора активатора плазминогена-1 [90]. В то время как некоторые исследования показывают общий рост фибринолиза, другие показывают снижение уровней фибринолитических ингибиторов и снижение уровней фибринолитических факторов, а следовательно, нет существенного изменения фибринолиза у пациентов с циррозом печени [98]. Поэтому заболеваемость, клиническое проявление и параметры, связанные с гиперфибринолизом, в большинстве случаев остаются невыясненными [129].

Поскольку степень нарушений свертывания крови и увеличение фибринолитической активности соответствует тяжести цирроза печени, адекватное лечение кровотечения у больных с циррозом печени должно не только корректировать дефекты свертывания крови, но и снижать повышенную фибринолитическую активность [73].

Хотя тесты свертывания крови могут быть изменены в сторону гипокоагуляции у пациентов с циррозом печени, это не означает, что



у этих больных не происходит свертывание крови [74, 115]. С другой стороны, высказывается мнение о частой предрасположенности пациентов с патологией печени к гиперкоагуляции и тромбозам [106].

Однако, несмотря на возросшие фибринолитические состояния, в настоящее время в литературе имеются много данных за нормальные или даже усиленные тенденции к свертыванию крови у пациентов с циррозом печени. Кровь у больных с циррозом может сгущаться, даже если имеется тромбоцитопения и повышенный уровень ПВ, АЧТВ и МНО [95].

Традиционно считалось, что артериальный и венозный тромбоз – редкие события у пациентов с циррозом, но недавние исследования показали, что тромботические осложнения могут парадоксально возникать, даже если клинически наблюдается повышенный риск кровотечения [61]. Повышенная тенденция к кровотечению или тромбозу у больных циррозом печени зависит от степени нарушения баланса между коагулянтной и антикоагулянтной системами [80].

На прогноз конечной стадии заболевания печени оказывает существенное влияние осложнения, связанные с угрозой кровотечения у некоторых пациентов и тромбоэмболическими осложнениями у других, особенно с холестатическими заболеваниями печени [68].

У 4–12% госпитализированных больных с циррозом печени часто встречаются глубокие венозные тромбоэмболические осложнения, такие как тромбозы вен нижних конечностей и легочная эмболия. Очевидно, что венозные тромбоэмболические осложнения могут возникнуть несмотря на имеющуюся коагулопатию у больных циррозом печени, что подтверждается литературными данными [61, 70]. Было описано лечение венозного тромбоза у пациентов с циррозом, использующих рутинную антикоагулянтную терапию гепарином и витамином К, но с высоким уровнем осложнений кровотечения [110].

Увеличение количества факторов VIII и Виллебранда, уменьшение количества протеина С, протеина S, антитромбина III, уменьшение количества плазминогена приводят к развитию повышенного риска тромбозов при циррозах печени. Было описано лечение венозного тромбоза у пациентов с циррозом печени, использующих рутинную

антикоагулянтную терапию гепарином и витамином К, но с высоким уровнем осложнений кровотечения [110].

Печень не только производит большинство факторов коагуляции, антикоагулянтных белков и элементов фибринолитической системы, но также помогает удалить эти факторы из кровотока [79]. На самом деле, пациенты с циррозом могут быть немного более подвержены риску свертывания, чем те, у кого нет заболевания печени [117].

В настоящий момент полагают, что изменения гемостаза при циррозе печени затрагивают про- и антикоагулянтную системы и вследствие сниженного резерва каждой из этих систем он легко смещается в сторону гипо- или гиперкоагуляции. В то же время, исследования некоторых авторов показывают, что у пациентов с циррозом печени гемостатическая система сбалансирована, потому что уменьшение прокоагулянтных белков также сопровождается уменьшением уровня антикоагулянтных белков [101].

До сих сохраняется точка зрения о том что, даже в условиях тяжелого поражения печени, несмотря на многочисленные нарушения различных компонентов гемостаза, гемостатический баланс сохраняется длительное время [103, 105]. Известно, что нарушения гемостаза, связанные с хроническими заболеваниями печени, особенно гиперкоагуляция при циррозе, может вызвать дальнейшее повреждение печени, вплоть до гибели паренхимы [42]. Поэтому требуется лечение тромбозов у данной категории больных. У лиц, не страдающих циррозом, антикоагулянтная терапия по поводу тромбоза воротной вены (ТВВ), считается безопасной [94]. По данным Condat В. с соавторами было выявлено, что при своевременном адекватном предупреждении кровотечения из желудочно–кишечного тракта, лечение антикоагулянтами не приводило к увеличению риска кровотечений.

В настоящее время не сформулирован оптимальный алгоритм профилактики и лечения тромбозов у пациентов с циррозом печени [77]. Опубликованы данные о том, что при проведении длительной заместительной почечной терапии у больных с прогрессирующим циррозом и острой почечной недостаточностью использование разо-

вых доз антитромбина может быть альтернативой постоянному назначению профилактических доз гепарина [70]. Вместе с тем, в настоящее время больным с циррозом печени не рекомендовано приёму прямых ингибиторов тромбина. Необходимо учитывать риск развития потенциальных осложнений антикоагулянтной терапии при назначении антикоагулянтов у данного пациента. [4].

В настоящее время применение антикоагулянтов становится актуальной проблемой у пациентов с тромбозом воротной вены, так как антикоагулянтная терапия у больных с циррозом печени проводится вместе с предотвращением последствий портальной гипертензии и профилактикой варикозного кровотечения [89].

Назначение антикоагулянтов у больных циррозом печени является проблемным, в основном из-за риска фатальных кровотечений, связанных с портальной гипертензией [17, 21]. При назначении антикоагулянтов необходимо учитывать риск развития потенциальных осложнений антикоагулянтной терапии у данного пациента [4].

МНО и анти-Ха-активность является достоверным лишь у лиц с нормальной функцией печени при постоянном приёме антикоагулянтов, но остаётся открытым вопрос, каким должен быть целевой показатель МНО, если его значение между 2 и 3 считается адекватным у лиц с патологией печени до назначения антикоагулянтной терапии [67].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению ранней диагностики, лечения, прогноза осложнений хронических вирусных гепатитов и циррозов печени в литературе продолжают обсуждаться вопросы о прогностической значимости ряда гемостазиологических показателей, что свидетельствует о необходимости дальнейшего совершенствования, особенно в части раннего выявления заболевания.

Предполагается, что пациенты в конечной стадии заболевания печени подвергаются высокому риску кровотечения при любых инвазивных вмешательствах (любой вид операции, включая трансплантацию или минимально инвазивные вмешательства). При инвазивных вмешательствах и кровотечениях, и тромбоз приводят к плохим ре-

зультатам. Исследование показателей факторов свертывания крови (протромбиновый индекс, концентрация фибриногена) и коррекция проявлений тромбоза или кровотечения привело к значительному сокращению переливаний тромбоцитарной и эритроцитарной массы. Пациенты в конечной стадии заболевания печени часто показывают патологические значения параметров, используемых для анализа коагуляционного гемостаза. Однако без явных признаков выраженного кровотечения не требуются лечение коагулянтами. Следует избегать использования переливаний компонентов крови, которые связаны с перегрузкой жидкости и увеличением портального венозного давления. Предпочтительная коррекция свертывания крови должна основываться на введении концентратов фактора свертывания [113].

Известно, что целесообразность и показания к оперативному вмешательству связаны с дооперационной характеристикой печени, а оценка прогностических признаков, к примеру таких как состояние системы свертывания крови, является обязательной частью дооперационного исследования больных с портальной гипертензией. Но вопрос определения степени гепатоцеллюлярной дисфункции, особенности нарушения системы гемостаза при циррозе печени до сих пор нерешены и представляются актуальной проблемой хирургической гепатологии [81].

Несмотря на мероприятия по борьбе с вирусными гепатитами и циррозами печени, вопросы ранней выявляемости больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения больных хроническими формами гепатитов, циррозов печени и их осложнений нуждаются в дальнейшем рассмотрении.

Таким образом, чрезвычайная сложность оптимальных методов лечения и профилактики геморрагического синдрома у больных ЦП, неудовлетворенность результатами оперативных вмешательств, делают данную проблему весьма актуальной [44].

## **1.2. Нарушения сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии**

Физиология системы гемостаза в основном зависит от функции печени, так как гепатоциты вырабатывают большое количество факторов свертывания крови и системы фибринолиза. Поэтому хронические или острые заболевания печеночной ткани имеют заметное влияние на систему свертывания крови. Кровотечение из варикозных вен пищевода, гематомы, геморрагическая пурпура, носовые кровотечения, одонторея, меноррагии у пациентов с ЦП являются актуальными клиническими проблемами [66].

К числу патогенетически значимых нарушений гемостаза относится патология тромбоцитарно–сосудистого звена, что связано с ангиотрофической, адгезивно–агрегационной, концентрационно–транспортной функциями тромбоцитов, их способностью вызывать спазм сосудов и ингибировать фибринолиз, микроциркуляторными нарушениями, что способствуют более тяжелому течению болезни, возникновению тяжелых осложнений, формированию затяжных и хронических форм заболеваний печени [45,60]. С увеличением гистологической активности и тяжести фиброза возрастает поражение эндотелия, снижается количество тромбоцитов и их функция [49].

Тромбоциты не только содержат белки, необходимые для гемостаза, а также многие факторы роста, необходимые для развития органов, регенерации и восстановления тканей. Тромбоцитопения, которая часто наблюдается у пациентов с хроническими заболеваниями печени, может быть проявлением снижения продукции тромбопоэтина и ускоренным разрушением тромбоцитов, вызванном гиперспленизмом; однако связь между тромбоцитопенией и хроническими заболеваниями печени плохо изучена [21].

Кровотечение является наиболее распространенным клиническим проявлением как за счет нарушения синтеза факторов свертывания, активации фибринолиза, также за счет тромбоцитопении и тромбоцитопатии у больных циррозом печени [32].

Тромбоциты, являясь компонентом сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза, количественно и качественно повреждаются при хронических диффузных заболеваниях печени. Характерная патология клеточного гемостаза для больных с ХДЗП – это тромбоцитопения и тромбоцитопатия с нарушением адгезивной и агрегационной функции [107].

По данным Тухтаева К.Р. (1983), важное место при нарушении гемостаза у больных с циррозом печени является тромбоцитопения и их функциональные нарушения. Выявлены ультраструктурные изменения клеток тромбоцитопоэза, свидетельствующие о нарушении процесса тромбоцитогенеза и качественных сдвигах в формулирующихся кровяных пластинках. Они проявляются в виде редукции канальцев системы демаркационных мембран, числа гранул в мегакариocyтах и вакуолизации цитоплазмы последних. В периферической крови в этих случаях часто выявляются крупные деструктивные тромбоциты, содержащие многочисленные вакуоли. Полученные данные позволяют считать, что одной из основных причин снижения количества тромбоцитов при циррозах печени является нарушение процессов дифференциации мегакариocyтов, приводящее к замедлению освобождения тромбоцитов и формированию функционально неполноценных кровяных пластинок.

Тромбоцитопения, с уменьшением количества тромбоцитов от 50 до  $150 \times 10^9/\text{л}$  может встречаться как при хронической, так и острой печеночной недостаточности. Основной причиной тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени является гиперспленизм, который приводит к повышению секвестрации тромбоцитов в селезенке. Кроме того, причиной тромбоцитопении является интоксикация в организме, гиперспленизм и разрушение тромбоцитов в селезенке, нарушение выработки тромбоцитов, дефицит фолиевой кислоты, уменьшение выработки тромбопоэтина в гепатоцитах, повышенный распад тромбоцитов вследствие аутоиммунного процесса, тромбоцитопении потребления при хроническом диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови за счет хронических заболева-

ний печеночной ткани. У больных с декомпенсированным циррозом печени до 90% тромбоцитов может находиться в селезенке [62].

В исследованиях Fusegawa Н. и соавторов (2002), у пациентов с ХГС и циррозом печени количество тромбоцитов значительно снижалось, в отличие от пациентов с ХГВ. При исследовании больных различными формами заболевания печени, связанного с ВГВ (хронический гепатит 8,4%, цирроз 27,5% и гепатоцеллюлярная карцинома – 34,5%) также было выявлено снижение количества тромбоцитов [107]. Таким образом, тромбоцитопения у больных с ХДЗП является одним из главных проблем, что бывает причиной развития массивных кровотечений.

Тромбоциты не только участвуют в свертывании крови, но и содержат многие факторы роста, необходимые для развития органов, регенерации и восстановления тканей. Вследствие этого тромбоциты инактивируют печеночные звездчатые клетки, которые вырабатывают коллаген и уменьшают фиброз печени. Регенерирующий эффект тромбоцитов в печени включает прямое воздействие на гепатоциты, на синусоидальные эндотелиальные клетки печени и клетки Купфера. Это является важной ролью тромбоцитов для восстановления повреждения печени и может использоваться в качестве антифибротической терапии [128]. Исходя из этих наблюдений, установлен прямой эффект переливания тромбоцитов на улучшение ряда показателей функции печени у пациентов с циррозом печени [96]. Но в последние годы патология гемостаза и их терапевтическая коррекция способствует сокращению переливания аллогенных компонентов крови, что в большинстве случаев приводит к нежелательным побочным эффектам [68], так как проведение гемокомпонентной терапии чревато многими осложнениями и риском заражения гемотрансмиссивных инфекций.

Нарушение первичного гемостаза при печеночных заболеваниях связаны с адгезивной и агрегационной дисфункцией тромбоцитов [92], характер которых определяется тяжестью поражения печени. При циррозе печени у больных выявлено снижение агрегации тромбоцитов, внутриклеточного гликогена и увеличение уровня ц-АМФ, бета-

тромбоглобулина плазмы и активности тромбоцитарного фактора 4 [91].

По данным Устиновой М.Н., повышение агрегационной функции тромбоцитов наблюдается при увеличении активности органоспецифических ферментов и нормальной активности трансаминаз, а при выраженной активности цитолитического синдрома с повышением уровня трансаминаз наблюдается угнетение агрегации тромбоцитов [53].

Угнетение агрегационной способности тромбоцитов с повышением содержания циклического аденозинмонофосфата, циклического гуанозинмонофосфата, активности Р-тромбоглобулина и 4 тромбоцитарного фактора и сниженным уровнем циклического аденозинмонофосфата более выражена у больных с тяжелыми проявлениями цитолиза и мезенхимального воспаления, что связано с выраженностью фиброза. Цирроз печени в стадии декомпенсации сопровождается сравнительно более глубоким изменением функции тромбоцитов. При исследовании содержания альфа-гранул, бета-тромбоглобулина и тромбоцитарного фактора 4 в сыворотке крови была выше в 2 и 7 раз, чем в здоровом контроле. Также имеются изменения морфологических параметров тромбоцитов, сопровождающиеся увеличением фракции мегатромбоцитов, которые возникают при хронических заболеваниях печени. В исследованиях Sayed D. (2009), пациенты с ЦП имели более высокие уровни активированных тромбоцитов, активированных моноцитов и агрегации моноцитов и тромбоцитов [114].

Вместе с тем, известна превалирующая регулирующая роль ферментов антиоксидантной защиты в механизме «перекисного» повреждения тромбоцитов, роль продуктов перекисного окисления липидов в дестабилизации мембран эритроцитов и тромбоцитов. Степень выраженности нарушений агрегационной функции тромбоцитов у больных ХДЗП (ХГ, ЦП) определяет степень выраженности нарушений продуктов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты [53].

У больных в терминальной стадии заболевания печени нарушение гемостаза оказывает большое влияние на прогноз при трансплантации



печени. При трансплантации печени могут произойти глубокие изменения в системе гемостаза. Поскольку факторы свертывания крови и тромбоциты уменьшены, хирургическое вмешательство может привести к диффузному кровотечению, а ишемия и тканевая травма могут усугубить коагулопатию [84].

Общепризнано, что антиагрегационный эффект эндотелиальных клеток зависит от выработки простациклина и оксида азота. Патогенетической ролью простациклина и оксида азота является выведение ионов кальция из тромбоцитов, вследствие чего снижается агрегационная функция тромбоцитов. Эндотелиоциты вырабатывают тканевой активатор плазминогена, тромбомодулин, антитромбин III, которые имеют антикоагулянтный эффект. Кроме того эндотелий синтезирует эндогенный гепарин, который ингибирует тканевой тромбопластин. Большое значение в патогенезе ХГ и прогрессировании их в ЦП имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что приводит к повреждению эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункции эндотелия [8, 45, 120, 123]. Эндотелиальные клетки синусоидов печени выполняют не только роль барьера между синусоидами и паренхимой печени, а также активно участвуют в воспалительной реакции, редуцируют адгезию и выработку антигенов, элиминируют провоспалительные вещества или, наоборот, продуцируют провоспалительные медиаторы [18].

Дисфункция эндотелия (ДЭ) является патогенетической основой развития многих заболеваний. В настоящее время общепризнан патогенетический механизм ДЭ, который является важным звеном возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, бронхиальной астмы, онкологических заболеваний и др. Однослойный сосудистый эндотелий рассматривается как мишень для лечебных и профилактических воздействий, что является причиной появления нового стратегического понятия—васкулярная медицина [18].

В настоящее время под ДЭ имеют в виду дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, протромботических и пролиферативных факторов [9]. Некоторые факторы свертывания системы гемостаза вырабатываются клетками эндотелия и гепатоци-

тами, что обеспечивает взаимосвязь функции печени и эндотелия сосудов. При заболеваниях печени развивается эндотелиальная дисфункция, что является причиной многих патологических процессов в организме. Повреждение эндотелия приводит к выработке им биологически активных веществ, что нарушает баланс между синтезом свертывающих и противосвертывающих факторов.

На эндотелиальной поверхности кровеносных сосудов в норме имеется эндотелиальный гликокаликс. Эндотелиальный гликокаликс является весьма сложным молекулярным покровным слоем, который расположен над поверхностью эндотелиальных клеток. Структура эндотелиального гликокаликса сложный с полианионным организованным комплексом эндотелий связанных молекул, с уникальным составом биологических функций, который имеет суммарный отрицательный заряд. Основной частью компонентов эндотелиального гликокаликса являются полимерные углеводы – гликозамингликаны, одним из которых является гепарин. Разрушение гликокаликса является одним из начальных признаков поражения клеток, обладающих разнообразной биологической, иногда даже противоположной активностью.

Не вызывает сомнения тот факт, патологическое действие иммунных комплексов, медиаторов воспаления, вирусов приводят к истощению компенсаторных функций, вследствие чего повреждаются эндотелиальные клетки и развивается патологический ответ на многие стимулы, что приводит к развитию различных клинических проявлений [24].

Анализ показателей системы гемостаза позволил выявить нарушение функционального состояния эндотелия в виде его повреждения при сохраняющейся активности цитолитического процесса в печени, что, вероятно, отражает максимальную степень активности и увеличения количества ФВ при ЦП [87]. В исследованиях Hollestelle M.J. было показано, что уровень ФВ в плазме может быть повышен более чем в 10 раз в стадии декомпенсации цирроза печени. Это помогает компенсировать снижение числа тромбоцитов и их адгезивной функции [88].

Вирусные поражения печени приводят к более тяжелому течению заболеваний печени с формированием хронических и затяжных форм. Сочетанная патология эндотелиоцитов является причиной развития более выраженного нарушения функционального состояния эндотелия. При изучении связывания тромбоцитов с фактором Виллебранда у пациентов с циррозом печени было выявлено снижение этого показателя на 50%. Эти данные демонстрируют нарушение Виллебранд фактор – связывающей области тромбоцитов у пациентов с циррозом печени, что способствует увеличению риска геморрагических осложнений [83]. При хронических заболеваниях печени активность фактора Виллебранда значимо выше средних значений независимо от этиологии [6].

Известно, что имеется тесная патогенетическая взаимосвязь влияния печени и эндотелия на гемостаз, так как существуют факторы свертывания крови, которые вырабатываются и клетками эндотелия, и клетками печени. Повреждение печеночной ткани приводит к развитию дисфункции эндотелия, который зачастую является патогенетическим механизмом многих патологических повреждений органов и тканей организма. Это приводит к выработке эндотелием несвойственных норме биологически активных веществ, который является причиной дисбаланса между синтезом свертывающих и противосвертывающих, дилатационных и спастических компонентов. Это приводит к увеличению синтезасосуживающих факторов, прокоагулянтов, которые являются защитной функцией эндотелия, что приводит к суживанию сосудов и предупреждает кровопотерю. Но имеется тот факт, что длительное действие повреждающего фактора является причиной истощения эндотелия, вследствие чего эндотелий даёт патологический ответ и приводит к развитию ряда системных патологических процессов с образованием асептического воспаления, тромбообразования и др.

Повышенный синтез простаглицлина, оксида азота приводит к удалению ионов кальция из гладких мышц и тромбоцитов, что препятствует спазму сосудов и агрегации тромбоцитов, способствует активации дефектных тромбоцитов в естественных условиях [71].

Выработка эндогенного гепарина, ингибитора тканевого тромбопластина, тромбомодулина, АТ III, тканевого активатора плазминогена в большом количестве приводит к снижению свертываемости крови. Эндотелиальные клетки и клетки печени вырабатывают эндогенные гепарины, которые являются гликозаминогликанами по структуре. Имеются следующие гликозаминогликаны: гепарин сульфат, дерматан сульфат, хондроитин сульфат, но самая сильная антитромботическая активность выражена у гепарин сульфата.

Одноцепочный гликопротеид тромбомодулин, выполняющий функцию рецептора тромбина также синтезируется в эндотелии сосудов. Он определяет направление и скорость процесса гемостаза. Тромбомодулин связывает и инактивирует тромбин, в тысячу раз активирует протеин С, и совместно с противостоящими свертыванию крови протеинами С и S, разрушающие активированные факторы VIIIa и Va, препятствует свертыванию образуя антиагрегантный и антитромботический комплексы. Таким образом, самый активный фактор свертывания – тромбин, синтезируемый печенью, блокируется эндотелием посредством рецептора тромбомодулина [122].

Повторные тромбозы или гиперкоагуляция у больных циррозом печени являются причиной развития целого ряда осложнений, таких как тромбоз в системе воротной вены, мезентериальных вен, печеночных вен, вен конечностей, даже развитие легочной эмболии. Это в свою очередь приводит к прогрессирующему фиброзу и распаду клеток печени, усилению портوپульмонального синдрома вследствие нарушения функции лёгочного эндотелия, микротромбозов лёгких. Тромбоз воротной вены встречается у 0,6– 26% пациентов с циррозом печени, распространенность тромбоза воротной вены возрастает с увеличением тяжести заболевания печени [89].

Имеются некоторые предрасполагающие этиологические факторы возникновения тромбоза воротной вены. Одним из главных причин является низкая скорость местного кровотока в воротной вене у больных с циррозом печени, что приводит к развитию тромбоза воротной вены. Уменьшение паренхимы ткани печени также может быть причиной потребления тромбоцитов повреждёнными гепатоци-

тами и считается ещё одной причиной развития тромбоцитопении. Известно, что гиперкоагуляция связанная с хроническими заболеваниями печени, может быть причиной дальнейшего повреждения и гибели паренхимы печени [42].

Лабораторная диагностика нарушений в системе гемостаза и фибринолиза у пациентов с ХДЗП претерпела существенные изменения в последнее десятилетие. Стандартные комплексные тесты для выявления нарушений гемостаза теряют диагностическую ценность у этой группы пациентов. Проблема прогнозирования геморрагического синдрома у пациентов с ЦП с помощью современных лабораторных тестов остается открытой.

При ХДЗП нет обычной стратегии лечения и профилактики геморрагий. Имеется необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований для оценки лабораторных тестов при прогнозировании кровотечений или тромбозов у пациентов с циррозами печени [32].

### **1.3. Особенности нарушения коагуляционного звена гемостаза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии**

При хронических диффузных поражениях печени наблюдается нарушение гемостаза в виде изменения показателей коагуляционного гемостаза, маркеров его активации, регуляторов фибринолиза, а также угнетения физиологических антикоагулянтов и уменьшения уровня плазминогена, а также установлены критические значения протромбинового и тромбинового времени, показателей Д-димера при циррозах печени [28].

Нарушение синтеза факторов свертывания обычно наблюдается при выраженном поражении печени и сочетается с гипоальбуминемией. Степень поражения печени при циррозе коррелирует со степенью синтеза белков в печени, тем самым предполагая, что сывороточный альбумин, антитромбин III, тромботест, прекалликреин, плазминоген и альфа-2-антиплазмин могут отражать остаточную массу клеток печени [125].

Нарушение белково–синтетической функции печени является одним из проявлений печеночной недостаточности. Вместе с этим было выявлено, что поражение гепатоцитов сильно действует на функцию свертывания крови, так как многие факторы свертывания крови, противосвертывающих белков, факторы фибринолиза и тромбопоэтин синтезируются клетками печени [84]. Известно, что начальные проявления поражений печени характеризуются гиперкоагуляцией, сопровождающейся высокой активностью агрегации тромбоцитов [67]. Несмотря на возросшие фибринолитические состояния, в настоящее время в изученной литературе имеются много данных за нормальные или даже усиленные тенденции к свертыванию крови у пациентов с циррозом печени. Кровь у больных с циррозом может сгущаться, даже если имеется тромбоцитопения и повышенный уровень ПВ, АЧТВ и МНО.

В последующем, при прогрессировании хронических диффузных заболеваний печени, в терминальной фазе чаще происходит превращение процесса тромбообразования в гипокоагуляцию. Вместе с этим расходуются факторы свертывания крови и развивается коагулопатия потребления, ингибируется фактор Хагемана. Возникновение дисфибриногенемии, сладж–синдрома, снижение количества эритроцитов, тромбоцитов, нарушение функциональных свойств тромбоцитов, изменения в эндотелиальном покрове сосудов, нарушение микроциркуляции усиливают нарушения в системе гемостаза. Исследования некоторых авторов показывают, что у пациентов с циррозом печени происходит и уменьшение уровня свертывающих белков и уровня противосвертывающих белков [79]. За счет этого у больных с циррозом печени часто одновременно имеются лабораторные признаки и гиперкоагуляции, и гипокоагуляции, и гиперфибринолиза [102].

Эндогенные активаторы фибриногена инактивируются печеночными клетками. При циррозах печени они могут находиться в крови длительное время и активируют фибринолитическую систему, что является причиной разрушения и снижения фибриногена. В стадии декомпенсации цирроза печени в основном уменьшается выработка

витамины К– зависимых факторов свертывания крови (фактор II, VII, IX, X) и таких первичных антикоагулянтов, как протеины С и протеин S. Нарушение синтеза витаминов К– зависимых факторов при заболеваниях печени усугубляется внутрипеченочным холестазом, снижением всасывания витамина К в кишечнике. В редких случаях при массивном некрозе печеночной ткани развивается резкое уменьшение протромбинов в периферической крови.

Практически все заболевания печени, протекающие со значительно выраженным нарушением ее функциональной способности, могут привести к развитию коагулопатии и геморрагическому синдрому. Геморрагический синдром у больных хроническим вирусным гепатитом дебютирует на фоне сочетания тромбоцитопении с патологией коагуляционного гемостаза (протромбин, фибриноген) и повышения активности тканевого активатора плазминогена [28].

В исследованиях HeX.F. (2004) были обнаружены снижение уровня II фактора свертывания крови – протромбина, сложного белка, одного из важнейших факторов свертывающей системы крови. Это предшественник белка тромбина, который синтезируется в печени при участии витамина К и стимулирует образование тромба [85].

При заболеваниях печени развивается дисфибриногенемия, при котором синтезируется низкомолекулярный фибриноген. Фибриноген является I фактором свертывания крови, белком, который вырабатывается в гепатоцитах и при свертывании крови в сгустке превращается в нерастворимый фибрин. Эндогенные активаторы фибриногена в норме удаляются из циркуляции печенью. При тяжелых поражениях печени они могут циркулировать в крови длительное время и вызывать хроническую или интермиттирующую активацию фибринолитической системы, что приводит к фибриногенолизису и гипофибриногенемии [131].

В исследованиях Rodriguez–Inigo E. (2001) уровень фактора VIIa был значительно ниже у пациентов с фиброзом печени 4–й стадии, чем на стадии фиброза 3, 2 и 1 стадии. Это показывает, что процент гепатоцитов, экспрессирующих фактор VII, уменьшается по мере увеличения тяжести повреждения печени. У пациентов с декомпен-

сированным циррозом печени проводимые исследования свертывания крови показывают выраженные отклонения в сторону гипокоагуляции, который приводит к убеждению, что декомпенсированный цирроз является причиной приобретенной коагулопатии и ассоциируется с риском кровотечений [63, 109].

Имеется взаимосвязь показателей свертывания крови с уровнем патогенетических процессов воспаления и фиброза печеночной ткани. С увеличением гистологической активности и тяжести фиброза печени определяется рост медиаторов эндотелия, показателей коагуляции,  $\beta$ -тромбоглобулина, регуляторов фибринолиза, комплекса ПАП при одновременном снижении количества тромбоцитов, уровней физиологических антикоагулянтов и плазминогена [28].

Проведенные исследования показали, что у всех больных с циррозом печени была выявлена приобретенная коагулопатия: повышенное МНО, АЧТВ и ПВ [99]. Активность плазменного протеина С и антигена плазменного протеина С у пациентов с заболеваниями печени были ниже [85].

Печеночные клетки не только синтезируют многие факторы свертывания крови, но и вырабатывают ингибиторы свертывания крови и факторов фибринолиза.

Такие общеизвестные тесты коагуляции, как протромбиновое время (ПВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), не были разработаны для оценки *in vivo* гемостаза, и в целом было установлено, что они не коррелируют с риском кровотечения. Они были разработаны для мониторинга антикоагулянтной терапии [100].

Было обнаружено, что у больных с циррозом также снижен уровень ингибиторов фибринолиза, что приводит к усилению фибринолиза и может быть причиной геморрагических проявлений [65]. Активность активатора тканевого плазминогена и уровень ингибитора активатора плазминогена-1 может быть использован при оценке фибринолиза у больных хроническими вирусными патологиями печени [91].



Однако, несмотря на имеющиеся коагулопатии у больных с циррозом печени, в современной литературе имеются много данных за повышение свертывания крови. Повышенный уровень факторов VIII и фон Виллебранда, уменьшение количества протеина С, протеина S, антитромбина III, уменьшение количества плазминогена зачастую является причиной тромбозов. Их дефицит связан со снижением синтеза и увеличением их потребления, но было выявлено, что при активации процессов тромбообразования, несмотря на низкий уровень прокоагулянтов, тромбин формирует тромб [43].

Антитромбин III является основным плазменным белком, инактивирующим тромбин, который является гликопротеином и синтезируется эндотелиальными клетками и клетками печени. Антитромбин III являясь плазменным кофактором гепарина, безвозвратно связывается с тромбином и инактивирует активные факторы VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa.

Prelipsean C.C. с соавторами описали лечение венозного тромбоза у пациентов с циррозом печени, использующих рутинную антикоагулянтную терапию гепарином и витамином К, но с высоким уровнем осложнений кровотечения [110].

Острые и хронические заболевания печени предрасполагают к развитию ДВС– синдрома. Активация свертывания крови может происходить вследствие выделения тканевого тромбопластина некротизированными гепатоцитами, нарушения печеночного клиренса активированных факторов свертывания, нарушение синтеза основных антикоагулянтов, аккумуляция активированных факторов свертывания в расширенной портальной системе с низкой скоростью кровотока [36].

Указанные факторы ведут к образованию тромбина, формированию тромбов в микроциркуляторном русле и развитию ДВС– синдрома. Для своевременного определения ДВС–синдрома для назначения соответствующего лечения у больных хроническими гепатитами и циррозами печени проводится исследование международного нормализованного отношения (МНО), агрегации тромбоцитов, фактора Виллебранда и D–димера.

Следовательно, нарушения в различных цепях системы гемостаза у пациентов с хроническими заболеваниями печени характеризуются многими нерешенными проблемами, которые препятствуют дальнейшему развитию диагностических биомаркеров. При этом при диагностике коагулопатий и коррекции патологических состояний у таких пациентов необходимо разработать новые тесты для мониторинга состояния системы гемостаза.

Патогенетический механизм нарушений системы свертывания крови при поражениях печени весьма сложен и затрагивает все звенья гемостаза. Изменения системы свертывания крови при заболеваниях печени имеют комплексный и многогранный характер. Сложные и разнонаправленные изменения системы свертывания крови могут приводить к различным осложнениям у пациентов с нарушением функций печени. В связи с этим изучение патологии свертывающей системы крови у пациентов хроническими диффузными заболеваниями печени является актуальным и востребованным.

Заключение к главе. Одной из главных функций печени является поддержание гемостаза, так как многие факторы свертывания крови и противосвертывающей системы крови в основном синтезируются в печеночных клетках. При поражениях печеночной ткани, в частности при циррозе печени имеются патология свертывающей системы крови. Это обусловлено тем, что целый ряд коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоэза, факторы тромбоцитов синтезируются гепатоцитами [84]. Вместе с этим, в печени инактивируются и выводятся активированные факторы свертывания крови. Патология функции печеночных клеток при хронических заболеваниях печени являются причиной гемостатических отклонений, которые приводят к кровотечениям или тромбозам.

Одним из наиболее частых патологических нарушений системы свертывания крови является патология коагуляционной системы гемостаза. Наиболее частыми осложнениями многих патологических процессов, которые являются важным патогенетическим механизмом

развития, резкого отягощения, иногда даже летального исхода заболевания считаются симптоматические коагулопатии.

Нарушения тромбоцитарно–сосудистого звена гемостаза относятся к числу патогенетически значимых нарушений гемостаза, что связано с ангиотрофической, адгезивно–агрегационной, концентрационно–транспортной функциями тромбоцитов, их способностью вызывать спазм сосудов и ингибировать фибринолиз, микроциркуляторным нарушениям, что способствуют более тяжелому течению болезни, возникновению тяжелых осложнений, формированию затяжных и хронических форм заболеваний печени [46, 49, 60]. С увеличением гистологической активности и тяжести фиброза возрастает поражение эндотелия, снижается количество тромбоцитов и их функция [28].

Известно, что в последние 30 лет во всем мире опубликованы более 12.000 публикаций, посвященные патологии печени. Хотя многие исследования по данному направлению относятся к III–IV уровню доказательной медицины, показатель смертности при патологии свертывания крови все еще остаются высокими, в пределах 25–85 %. До сих пор не имеется общепринятая классификация патологии свертывания крови при хронических диффузных заболеваниях печени, не сформулированы схема диагностики и лечения, не разработаны методы профилактики, за счет чего больные не могут получить своевременное и корректное лечение и профилактику геморрагических осложнений.

Кроме того, остаётся открытым основная проблема корректного лечения патологии свертывающей системы, неясны назначение препаратов у данного конкретного больного и их необходимость по стадиям болезни. Многие ученые утверждают, что терапия патологии гемостаза должна быть индивидуальной для каждого больного, дифференцированной, должен быть постоянный клинико–лабораторный контроль состояния гемостаза, который позволит оценивать эффективность лечения.

Тяжело протекающие ХДЗП сопровождаются следующими изменениями гемостаза: снижением содержания в плазме витамин К–

зависимых факторов свертывания II, VII, IX, X и витамин К – независимых факторов свертывания V, XI, XII, I, удлинением протромбинового и парциального тромбопластинового времени, уменьшением количества тромбоцитов в периферической крови, нарушением функциональной способности тромбоцитов (адгезивно–агрегационной функции), содержания в плазме прекалликреина, высокомолекулярного кининогена, снижением антитромбина III, протеинов S и C, повышением содержания  $\alpha_2$ –макроглобулина и ингибитора активатора плазминогена, повышением содержания в крови продуктов деградации фибрина (признак ДВС–синдрома) [99, 121].

Практически все заболевания печени, протекающие со значительно выраженным нарушением ее функциональной способности, могут привести к нарушениям системы гемостаза и развитию коагулопатии и геморрагическому диатезу [27].

Хотя имеются многочисленные нарушения разных звеньев системы гемостаза у больных с циррозом печени, до сих имеется точка зрения о сохранении гемостатического баланса даже в условиях ее тяжелого поражения [99]. Это создает основу для суждений о незначительной иницирующей и предикторной роли коагуляционных расстройств в развитии геморрагических осложнений при хронических заболеваниях печени, в том числе кровотечений из желудочно-кишечного тракта [122]. С другой стороны, высказывается мнение о частой предрасположенности пациентов с патологией печени к гиперкоагуляции и тромбозам [99, 106].

Ранняя диагностика патологии свертывающей системы у больных с хроническими заболеваниями печени вирусной этиологии и рекомендация необходимого лечения позволит снизить риск развития геморрагических симптомов.

## **Глава II. 2.1. Характеристика материалов исследования системы свертывания крови у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии.**

Клинические исследования, приведенные в монографии, выполнялись в отделениях гематологии и гепатобилиарной патологии многопрофильной клиники Ташкентской Медицинской Академии в течение 2016 – 2018 гг. В исследование включены 142 больных с хроническими диффузными вирусными заболеваниями печени, в том числе 80 больных циррозом печени вирусной этиологии и 62 больных с хроническими вирусными гепатитами умеренной активности течения. При установке диагноза цирроза печени и хронического гепатита вирусной этиологии учитывались данные анамнеза (указание на переливание компонентов крови, лечение у стоматолога и т.д), характерные клинические синдромы (геморрагический, анемический, астено-невротический, желтушный и др.) и данных лабораторных и инструментальных исследований. Обязательным являлось обнаружение маркеров вируса гепатита методом ИФА, методом ПЦР исследования крови определение ДНК вируса гепатита В (HBV) и РНК вируса гепатита С (HCV) и Д (HDV) с определением генотипов. Были выбраны больные с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии, у которых вирусная нагрузка при ПЦР исследовании была более 1.000.000 МЕ/мл.

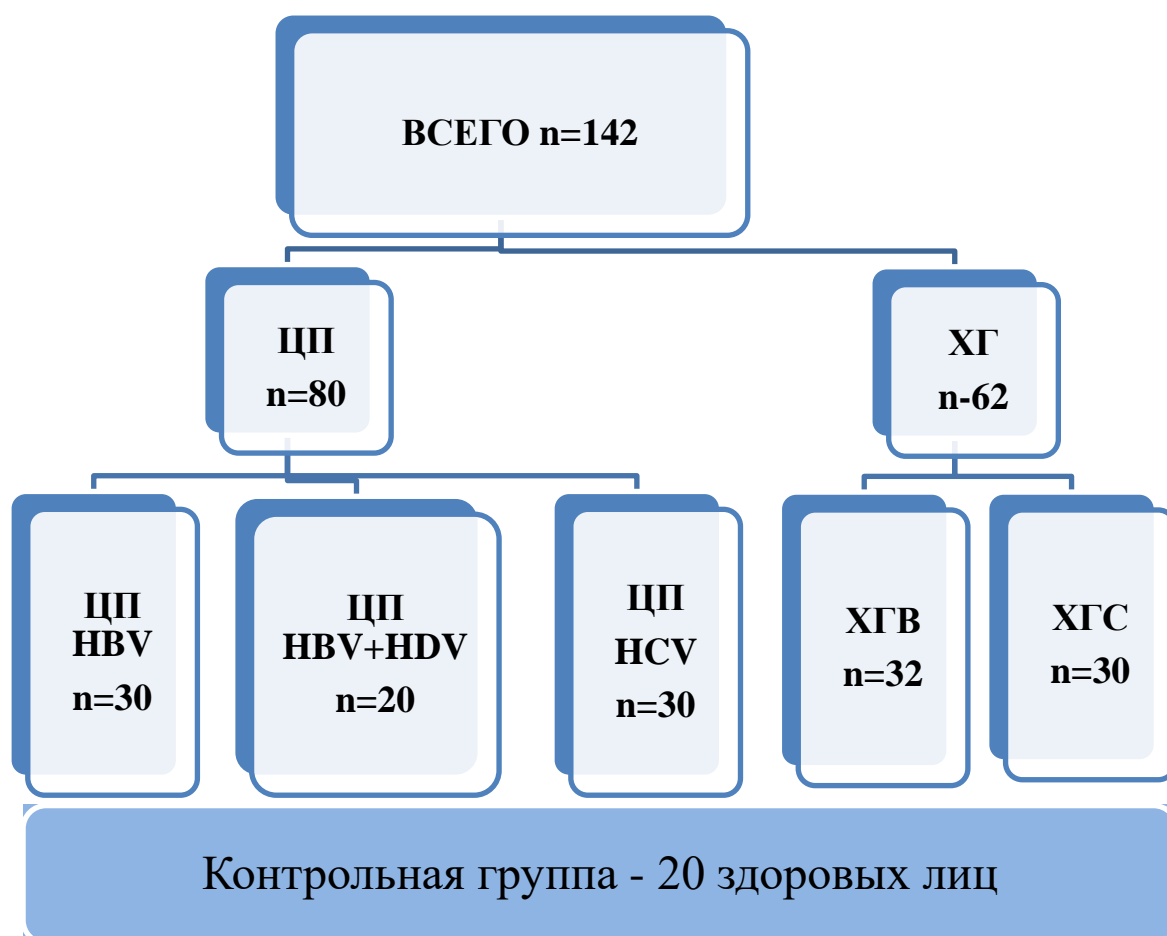
Диагноз цирроза печени и степень печеночно-клеточной недостаточности устанавливался с учетом рекомендаций ВОЗ (2008), согласно классификации Чайлда-Пью на основе диагностических критериев.

Для установления степени фиброза у больных с циррозами печени проводились ультразвуковое исследование, мультиспиральная компьютерная томография и фиброскан печени.

В обследование были включены больные хроническими гепатитами и циррозами печени, не получавшие противовирусную терапию. Распределение основных групп больных представлено на рисунке 2.1.

Все обследованные нами пациенты были разделены на 5 групп: 1 группу составили 30 больных с ЦП HBV этиологии в стадии декомпенсации, класса В по Чайлду–Пью, 2 группу 20 больных ЦП HBV+HDV этиологии в стадии декомпенсации, класса В по Чайлду–Пью, 3 группу 30 больных с ЦП HCV этиологии класса В, в стадии декомпенсации по классификации Чайлду–Пью. В 4 группу были включены 32 больных с хроническим вирусным гепатитом В умеренной активности течения, в 5 группу 30 больных с хроническим вирусным гепатитом С умеренной активности течения.

Среди включенных в исследование 142 больных мужчин было 81 (57,04%) и женщин –61 (42,96%). Возраст больных колебался от 21 до 69 лет, средний возраст обследованных составил  $48,2 \pm 12,1$  лет. Среди больных лица трудоспособного возраста составили 43,97%.



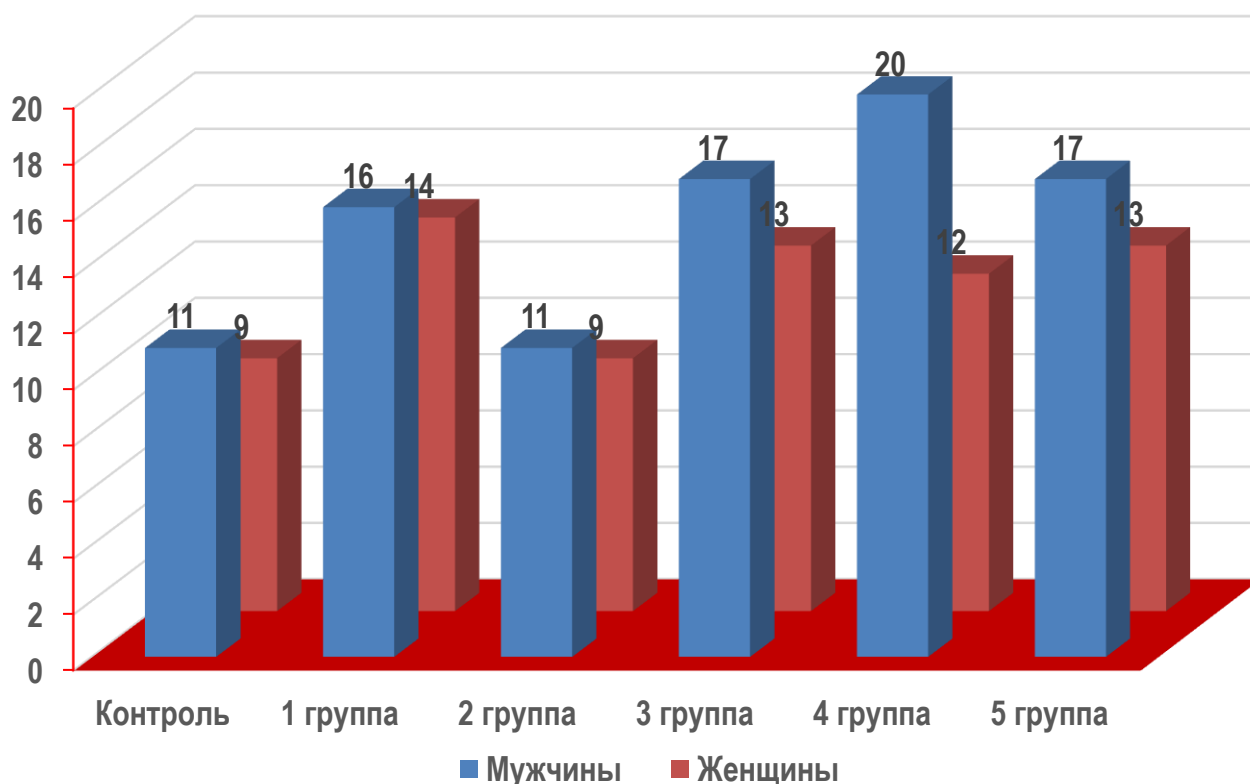
**Рис. 2.1. Дизайн исследования**

В контрольную группу были включены 20 практически

здоровых лиц, не имеющих в анамнезе поражений печени и жирового гепатоза, с отрицательными результатами на маркеры гепатита В и С (рис. 2.2).

Больные основной группы в возрасте от 20 до 29 лет составили 19 (13,38%), в возрасте 30–39 лет– 33 (23,24%), в возрасте 40–49 лет – 37 (26,06%), в возрасте 50–59 лет – 29 (20,42%) и 60–69 лет 24 (16,90%) больных.

В 1 и во 2 группах преобладали больные в возрасте 30–39 лет и 40–49 лет, средний возраст которых составил  $41,4 \pm 9,8$  лет. В 3 группе большинство больных были в возрасте 50–59 лет, а средний возраст которых составил  $46,2 \pm 8,5$  лет. Средний возраст больных 4 группы был  $43,7 \pm 10,3$  лет и больных 5 группы  $46,3 \pm 9,5$  лет.



**Рис. 2.2. Распределение больных хроническими вирусными гепатитами и циррозами печени в зависимости от пола.**

Как видно из вышеприведенных данных, среди обследованных больных преобладали мужчины 81 (57,04%), а в возрастном аспекте большую часть составили 33 (23,24%) пациентов в возрасте от 30 до 39 лет и 37 (26,06%) больных в возрасте 40 - 49 лет (табл. 2.1).

Больные основной группы в возрасте от 20 до 29 лет составили 19 (13,4%), в возрасте от 30 до 39 лет – 33 (23,2%), в возрасте от 40 до 49 лет – 37(26,1%), в возрасте от 50 до 59 лет – 29 (20,4%) и в возрасте от 60 до 69 лет 24 (16,9%) больных.

Все больные с циррозом печени, включенные в обследование, были с длительным сроком хронического заболевания печени, давность болезни составила в среднем  $3,85 \pm 1,74$  лет.

**Таблица 2.1**

**Распределение больных по возрасту**

Группы	Возраст больных, лет									
	20–29		30–39		40–49		50–59		60–69	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 группа (n=30)	3	15,8	10	30,3	11	29,7	3	10,3	3	12,5
2 группа (n=20)	3	15,8	5	15,2	6	16,2	3	10,3	3	12,5
3 группа (n=30)	2	10,5	3	9,1	5	13,5	11	37,9	9	37,5
4 группа (n= 32)	5	26,3	8	24,2	8	21,6	6	20,7	5	20,8
5 группа (n= 30)	6	31,6	7	21,2	7	18,9	6	20,7	4	16,7
Итого	19	13,4	33	23,2	37	26,1	29	20,4	24	16,9

Так, больные с давностью заболевания циррозом печени до 1 года составили 19 (23,8%) человек, 2–3 года – 28 (35,0%) больных, 4–5 лет– 24 (30,0%) больных, более 5 лет – 9 (11,23) больных (табл. 2.2).

Больные хроническими вирусными гепатитами, составившие 4 и 5 группы обследуемых были вновь выявленными, не получавшие ан-



тивирусную терапию против вируса гепатита В и С.

## 2.2

### Распределение больных циррозом печеней зависимости от давности заболевания

Группы	Давность болезни							
	До 1 года		2–3 года		4–5 лет		Более 5 лет	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 группа (n=30)	9	47,4	11	39,3	7	29,2	3	33,3
2 группа (n=20)	5	26,3	7	25,0	9	37,5	2	22,2
3 группа (n=30)	5	26,3	10	35,7	11	45,8	4	44,4
Итого	19	23,8	28	35,0	24	30,0	9	11,3

### 2.2. Общеклинические методы исследования.

Анализ крови является неотъемлемым звеном лабораторной диагностики и мониторинга проводимой терапии. Общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов проводился на гематологическом анализаторе Mindrey 5000 (Китай).

Использование современных автоматизированных анализаторов для проведения общего анализа крови даёт информацию о состоянии кроветворной системы и внутренних органов. Высокотехнологический гематологический анализатор Mindrey BC-5000 способен измерять 23 параметра, 3 гистограммы и 1 диаграмму рассеяния проб крови (рис. 2.3).

Гематологический анализатор Mindrey BC-5000 измеряет следующие показатели:

1. Определение количества эритроцитов (RBC) и эритроцитарные индексы.
2. Определение количества тромбоцитов (PLT) и тромбоцитарные индексы.

3. Колориметрический метод определения гемоглобина (HGB).
4. Определение количества лейкоцитов (WBC).



**Рис. 2.3. Гематологический анализатор Mindrey BC-5000**

Результаты по остальным параметрам рассчитываются.

Кровь берут натошак из пальца или вены, в пробирку с антикоагулянтом К-ЭДТА. Анализатор всасывает 15 или 11,7 мкл пробы крови с ЭДТА.

Аспирированная кровь разбавляется в камере RBC разбавителем М-52 D, который применяется для разбавления крови больного и обеспечивает стабильный раствор для подсчета эритроцитов. В последующем проба еще раз разбавляется и обрабатывается. Далее эта проба поступает в проточную кювету. Окруженные жидкостью кровяные клетки двигаются через проточную кювету, куда направляется лазерный луч. При этом измеряется интенсивность рассеяния света,

который зависит от объема клетки и плотности внутриклеточных компонентов.

При прохождении через клетки крови рассеивание лазерного луча под малым углом связан с размером клетки, а рассеивание лазерного луча под большим углом зависит от плотности внутриклеточных компонентов, таких как размер и плотность ядра. Оптический детектор улавливает рассеянный свет, который в дальнейшем регистрируется и превращается в электрические импульсы. Эти электрические импульсы используются для построения трехмерных диаграмм.

Автоматические счетчики крови оценивают объём, форму и другие особенности клеток. Анализаторы оценивают около 10000 клеток.

Лизирующий реагент предназначен для лизиса красных кровяных клеток, определения гемоглобина и дифференциации лейкоцитов.

Измерение гемоглобина производится колориметрическим методом. Раствор лейкоцит/гемоглобин поступает в камеру гемоглобина, где с помощью пузырьков смешивается с лизирующим реагентом, что превращает гемоглобин в гемоглобиновый комплекс, измеряемый при длине волны 530 нм. С одной стороны камеры вставлен светодиод, который излучает пучок монохроматического света с длиной волны 530 нм. С другой стороны установлен оптический датчик, который измеряет пучок лазерного луча, проведенный через разведенную кровь. В дальнейшем анализатор измеряет и подсчитывает гемоглобин.

При измерении эритроцитов (RBC) и тромбоцитов (PLT) используется метод электрического импеданса. Он зависит от определения электрического сопротивления, который возникает при прохождении луча через кровяные клетки. Для создания токопроводимости используются электроды, находящиеся в жидкостях с обеих сторон. Клетки крови проходят через специальные каналы, где между электродами измеряется сопротивление, что вызывает измерение электрического импульса. Число созданных импульсов соответствует

числу клеток, проходящих через каналы. Амплитуда импульса прямо пропорциональна объему частицы.

Внутренний канал эталонного напряжения, воспринимающий только импульсы определенной амплитуды, усиливает и сравнивает амплитуду каждого импульса. По расчетам анализатор строит гистограммы RBC/PLT, где ось x соответствует размеру клеток (в фл), а ось y — количеству клеток.

Клетки рассеивают лазерный луч под разными углами, что определяет их следующие свойства:

- форма клеток и их ядра;
- размер клеток;
- имеются ли у клеток ядро;
- ядерно-цитоплазматическое соотношение;
- цитоплазматические включения, зернистость.

**НСТ - гематокрит.** Гематокрит отражает отношение объёма форменных элементов к плазме крови и рассчитывается по формуле:

$$\text{RBC} \times \text{MCV}$$

$$\text{НСТ} = \frac{\text{RBC} \times \text{MCV}}{10}$$

10

**MCV (mean corpuscular volume)** –показатель среднего объема эритроцитов. Единица MCV мкм<sup>3</sup> или фемтолитры. MCV в норме равен 80-100 мкм<sup>3</sup> или фл.

**MCH (mean corpuscular hemoglobin)**– показатель среднего содержания гемоглобина в эритроците. Единица MCH пикограм, в норме он равен 27-31 пг. MCH можно рассчитать по формуле:

$$\text{Количество гемоглобина (г/л)}$$

$$\text{MCH} = \frac{\text{Количество гемоглобина (г/л)}}{\text{Число эритроцитов (10}^{12}\text{/л)}}$$

$$\text{Число эритроцитов (10}^{12}\text{/л)}$$

**MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration)** – показатель средней концентрации гемоглобина в эритроците. Единица измерения г/дл. MCHC в норме 30-38 г/дл. Формула вычисления MCHC:

$$\text{Количество гемоглобина (г/дл)}$$

$$\text{MCHC} = \frac{\text{Количество гемоглобина (г/дл)}}{\text{Число эритроцитов (10}^{12}\text{/л)}} \times 100 \text{ (г/дл)}$$

## Количество гематокрита (%)

К тромбоцитарным индексам относятся следующие показатели:

**MPV** (mean platelet volume) — характеризует средний размер кровяных пластинок. В норме средний объем тромбоцитов равен 7-10 фл. Уменьшение MPV встречается при преобладании микропластинок, а увеличение размера тромбоцитов встречается при выходе в кровь молодых макропластинок тромбоцитов.

**PDW** (platelet size distribution width) — показатель ширины распределения тромбоцитов по размеру, показывает уровень гетерогенности тромбоцитов по объему. Нормальное количество PDW 10-17%.

**P-LCR** (platelets large cell ratio) — количество больших кровяных пластинок. В норме P-LCR равен 13-43%. Нужно иметь в виду, что пороговое значение размера тромбоцитов, с помощью которого популяции тромбоцитов делятся на крупные и нормальные, определяется произвольно.

**PCT (platelet crit) –показатель тромбокрит.** PCT является показателем, который связан с количеством тромбоцитов и их размерами. PCT зависит от объема тромбоцитов в крови и общего объема крови. В норме тромбокрит составляет 0,11-0,28%.

Тромбокрит рассчитывается по формуле:

$$PCT = \frac{PLT \times MPV}{10000}$$

Таким образом, использование приборов с полным дифференцированным подсчетом элементов крови позволяет увеличить точность общего анализа крови, проводить определение нормы и патологии показателей крови, дает возможность динамического контроля изменений крови.

### 2.3. Свертывающая система крови

Система гемостаза состоит из следующих компонентов:

#### 1. Сосудисто – тромбоцитарный гемостаз

Сосудисто – тромбоцитарный гемостаз включает определение количества тромбоцитов в венозной крови, исследование адгезии и агрегации тромбоцитов, определение ретракции кровяного сгустка,

времени кровотечения.

### **1. Количество тромбоцитов.**

Количество тромбоцитов в крови в норме  $180,0-320,0 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитопения - снижение числа тромбоцитов менее  $170 \times 10^9/\text{л}$ . Встречаются следующие виды тромбоцитопений:

***Тромбоцитопении, вследствие снижения выработки тромбоцитов:***

- Наследственные тромбоцитопении встречаются при синдроме Франкони, врожденной тромбоцитопении, гистиоцитозах);
- Приобретенные тромбоцитопении встречаются при:
  - апластической анемии;
  - метастазах злокачественных опухолей в костный мозг
  - лейкозах
  - радиотерапии;
  - при приеме миелодепрессивных препаратов;
  - недостаточность витамина В12 и фолиевой кислоты;
  - инфекционные заболевания;
  - острая и хроническая почечная недостаточность.

***Тромбоцитопении, вследствие разрушения тромбоцитов:***

- Инфекционные заболевания
- Тяжелые эклампсии беременных
- Гемолитико-уремический синдром
- Вирус иммунодефицита человека

***Тромбоцитопении, вследствие секвестрации тромбоцитов:***

- Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
- Гиперспленизм
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
- Кровотечения
- Состояние после гемодиализа

Тромбоцитоз – это повышение числа тромбоцитов более  $350 \times 10^9/\text{л}$ . Тромбоцитоз встречается при следующих состояниях:

- миелопролиферативные заболевания крови (эритремия, хронический миелолейкоз, остеомиелофиброз и др.);
- тромбоцитоз после спленэктомии, постгеморрагические состояния (после оперативных вмешательств, травм), при злокачественных опухолях и др.

В норме встречаются следующие размеры тромбоцитов (Н.С. Тимакина, Н.П. Тимакин): микроформы (диаметр менее 2 мкм) – 2-15%, мезоформы (2-4 мкм) – 82-89%, макроформы (более 5,5 мкм) – не более 1% от общего числа тромбоцитов.

Повышение среднего размера тромбоцитов (MPV) встречается при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, тиреотоксикозе, сахарном диабете, миелопролиферативных заболеваниях, атеросклерозе. Уменьшение среднего объема тромбоцитов наблюдается после спленэктомии, при синдроме Вискотта-Олдрича.

**1. Адгезия тромбоцитов.** В норме адгезия тромбоцитов составляет 20-40%. Имеются многочисленные методы определения адгезии тромбоцитов. Для определения адгезии тромбоцитов на стеклянных шариках проводится подсчет тромбоцитов до и после проведения крови через стеклянные шарики в стандартных колонках. Уменьшение адгезии тромбоцитов наблюдается при врожденных и приобретенных тромбоцитопатиях.

**2. Плазменно – коагуляционное звено гемостаза.**

Для характеристики плазменно – коагуляционного звена гемостаза определяются: время свертывания крови, тромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АЧТВ, эталонный тест, толерантность плазмы гепарину, тромботест, гематокрит.

Свертывание крови – это совокупность протеолитических реакций с образованием фибриновой пробки на месте повреждения. Белки свертывания крови называются факторами.

Имеются 13 плазменных факторов свертывания крови [12].

<b>Фактор</b>	<b>Наименование</b>
I фактор	Фибриноген
II фактор	Протромбин

III фактор	Фактор свёртывания крови III (Тромбопластин)
IV фактор	Ионы Ca <sup>++</sup>
V фактор	Фактор свёртывания крови V (Проакцелерин)
VI фактор	Проаакцелерин
VII фактор	Проконвертин
VIII фактор	Антигемофильный глобулин А
IX фактор	Антигемофильный глобулин В
X фактор	фактор Стюарта — Прауэра
XI фактор	Антигемофильный глобулин С
XII фактор	Фактор Хагемана
XIII фактор	Фибрин-стабилизирующий фактор

Плазменное свертывание крови условно подразделяется на 3 фазы.

**I фаза** — образование протромбиназы. I фаза является сложным процессом с образованием тромбина из протромбина. Образование протромбиназы происходит внутренним и внешним путями.

***Внешний путь активации свертывания крови.***

Внешний путь активации свертывания крови считается главным путем начала свертывания крови в организме. Основными компонентами внешнего пути являются тканевой фактор III, ингибитор превращения тканевого фактора (ИПТФ) и плазменный фактор VII. При этом основную роль играет тканевый фактор III, который при повреждении тканей выделяется на клеточных поверхностях, образует комплекс VIIa/Ca<sup>++</sup>. Комплекс тканевый фактор III/VIIa/Ca<sup>++</sup> активирует фактор X, а активированный фактор X в свою очередь активирует протромбин.

VII фактор свертывания крови - это одноцепочный гликопротеин, который образуется в гепатоцитах и в крови находится в виде профермента. VII фактор содержит γ-карбоксиглутаминовую кисло-



ту, для синтеза которого необходим витамин К. При действии комплекса фактор VII/тканевой фактор/ $\text{Ca}^{2+}$  активируется фактор VII, который в свою очередь активируют факторы X и IX, что приводит к образованию тромбина.

По внутреннему пути на поверхности тромбоцитов образуется комплекс фактор Xa/V с ионами кальция, который превращает протромбин в тромбин. Активация XII фактора начинается при открытии коллагена сосудистой стенки. Наличие небольшого количества фактора XIIa приводит к активации высокомолекулярного кининогена, прекалликреина и фактора XI. Прекалликреин и XI фактор плазмы находятся в бимолекулярных комплексах с высокомолекулярным кининогеном, к поверхности которых прикрепляются большое количество прекалликреина и фактора XI, вследствие чего активируется фактор XII. В следующем этапе фактор XIIa превращает фактор XI в фактор XIa, который приводит к активации свертывания крови.

Витамин К участвует в пострибосомальном карбоксилировании конечных остатков глутаминовой кислоты витамин К-зависимых факторов свертывания крови, таких как фактор X, фактор IX, фактор VII, фактор II и ингибиторов коагуляции протеинов C и S. Вследствие этого карбоксилирование приводит к связыванию ионов кальция, что приводит к открытию фосфолипид связывающей зоны и активации витамин К зависимых факторов. Фактор XIa или фактор VIIa/тканевой фактор III активируют фактор IX. Этот путь активации свертывания крови является главным путем. Активированный фактор IX под действием кальция и фактора VIII прикрепляется к тромбоцитарному фосфолипиду и активирует фактор X. в этой реакции фактор VIII является сильным активатором в каскаде свертывания крови.

Тромбин активирует VIII антигемофильный фактор. Свертывающая активность фактора VIII связана от доменов A и C, домен B являясь местом соединения не имеет прокоагулянтных свойств. Глубокий анализ строения фактора VIII и фактора V привело к выводу, что имеется сходство этих двух факторов. При этом было доказано, что фактор VIII и фактор V имеют одинаковое строение доменов A и C, которые обеспечивают коагулянтную активность этих двух факторов.

Было также выявлено, что зона В у факторов VIII и V имеют различное строение.

### ***Общий путь активации свертывания крови.***

В конце свертывания внутренний и внешний пути свертывания крови соединяются. Причиной этого является активация факторов XII, VII и IX обеими путями. Этот этап называется общим путем активации свертывания крови.

**II фаза** — образование тромбина. В этой стадии под действием протромбиназного комплекс протромбин (фактор II) превращается в тромбин (фактор IIa). Данная фаза продолжается 2–5 с.

Протромбин является витамин К зависимым плазменным фактором свертывания крови, который синтезируется в гепатоцитах. Под действием фактора V и протромбина над цитоплазматической мембраной тромбоцитов прикрепляются все компоненты протромбоцитарного комплекса, которые образуют протромбиназу. При этом на месте повреждения прилипают активированные тромбоциты, а фактор V является местом прикрепления фактора Ха к этим слипшимся тромбоцитам. Вместе с этим фактор Va связываясь с протромбином, приводят к реакции фактора Ха и протромбина. Изучение ДНК фактора V выявило, что структура этого фактора схоже по строению с фактором VIII. Ген, кодирующий свойства фактора V расположен на хромосоме 1. При расщеплении тромбина и фактора Ха фактор V активируется (фактор Va). Под действием тромбина расщепляется домен В, при котором фактор V активируется.

Связывание фактора Va с тромбоцитарной фосфолипидной мембраной или клеточной поверхностью происходит при участии NH<sub>2</sub>-конца легкой цепи. Оказавшись на клеточной поверхности, фактор Va действует как часть рецептора фактора Ха. Фактор V взаимодействует с каждым компонентом протромбиназного комплекса, связывается с мембраной, изменяет конформацию, как фермента, так и субстрата. Именно фактор Va значительно ускоряет конверсию протромбина в тромбин при участии фактора Ха.

**III фаза** — образование фибрина. Тромбин делит фибриноген на продукты деградации фибриногена (ПДФ) с образованием фибрин-мономеров.

Фибрин-мономеры превращаются в димеры с последующим растворением в комплексы фибрин-мономеров (РКФМ) и в фибрин-полимеры. Помимо этого, тромбин активирует фактор XIII, который при взаимодействии с ионами кальция превращает фибрин-полимер в нерастворимую форму, образующую основу тромба. Эта фаза продолжается 2–5 с.

Таким образом, снижение свертывания крови приводит к кровотечениям, а усиление к тромбозам, которые являются признаками изменений фибриногена.

### **Антикоагулянты.**

Все этапы свертывания крови контролируются плазменными ингибиторами, которые ингибируют функцию свертывающих факторов плазмы и тормозят патологическое тромбообразование. Главными антикоагулянтами свертывания крови считаются антитромбин III, протеин C и S, гепариновый кофактор II, антагонисты тканевого фактора, антитрипсин и  $\alpha_2$ -макроглобулин. Кроме ингибиторов протеазы тканевого фактора и  $\alpha_2$ -макроглобулина, почти все антикоагулянты являются белками и называются серпинами (ингибитор сериновой протеазы).

Активный центр ингибиторов связываются с активированными факторами свертывания крови, что приводит к блокировке активных факторов свертывания крови. Ингибиторы ограничивают активацию свертывания крови посредством реакции с сериновыми протеазами, вследствие чего не происходит реакция протеолитиза между активным участком факторов свертывания крови и сериновой протеазой. Этот процесс помогает избежать развитие системной активации коагуляционной системы крови и ограничивает процесс свертывания на месте повреждения. Активированные факторы свертывания крови гидролизуются под действием протеаз, вследствие чего ингибируются. Этот патогенетический механизм является основой для большинства ингибиторов протеаз.

В зависимости от патогенетического механизма действия ингибиторы свертывания крови делятся на следующие группы:

1. серпины (антитромбин III, гепариновый кофактор II и др);
2. куннины (ингибитор панкреатического трипсина);
3.  $\alpha_2$ -макроглобулин.

### Серпины

**Антитромбин III** -это серпин, который ингибирует тромбин, активные факторы Ха и IXa. Вместе с этим антитромбин III ингибирует активность факторов XIa и XIIa. Антитромбин III связываясь с тромбином образует неактивное соединение антитромбина III и тромбина.

Антитромбин III является  $\alpha_2$ -гликопротеином с молекулярной массой 580 000, который образуется в печени. Он также является кофактором I гепарина. В отличие от тромбина, у гепарина существуют две активные зоны взаимодействия с антитромбином III. Гепарин взаимодействует с лизиновыми остатками антитромбина III, который активирует аргининовый центр для связывания с активным сериновым центром тромбина. При взаимосвязи гепарина и антитромбина III усиливается образование комплекса тромбин- антитромбин III - гепарин. Некоторые мукополисахариды и гепарин-сульфатом усиливают реакцию антитромбина III и активных факторов свертывания крови.

**Гепариновый кофактор II** является серпином, иактивирующий тромбин. Гепариновый кофактор II также синтезируется в печени, а в периферической крови он существует около 2-3 дней, в отличие от него, соединения гепаринового кофактора II и тромбина быстро выводятся из организма гепатоцитами при помощи рецептора для соединения. Инактивационная способность тромбина у гепаринового кофактора II намного слабее, чем антитромбина III.

Тромбин также имеет и другие свойства, не касающиеся свертывающей системы гемостаза и активацией тромбоцитов. Этими свойствами являются увеличение количества фибробластов и других клеток, усиление хемотаксиса у моноцитарных клеток, усиление прилипания нейтрофилов к эндотелиальным клеткам, усиление образо-

вания простациклина и других медиаторов в эндотелиоцитах, снижение поражения нервных клеток. Блокируя эти функции тромбина, гепариновый кофактор II участвует в контроле таких процессов, как заживление ран и повреждений, имеет противовоспалительный эффект и восстановление нервной структуры.

**Протеаза нексин-1** является серпином, который инактивирует тромбин путем остановки взаимодействия его с поверхностью клеток.

**$\alpha_1$ -Антитрипсин ( $\alpha_1$ -АТ)** нейтрализует ФХIа и активный белок С.

**С1-ингибитор (С1-И)** также является серпином и в основном ингибирует сериновые ферменты контактной системы. С1-ингибитор инактивирует 95% ФХIIа и больше чем 50% калликреина, который образуется в кровообращающей системе, при уменьшении количества которого развивается ангионевротический отек. Фактор ХIа в основном инактивируется  $\alpha_1$ -АТ и антитромбином III.

**Протеин С** является витамин К-зависимым белком, который образуется в печени. В периферической крови протеин С имеется в неактивной форме. Активация протеина С происходит тромбином. Тромбин вместе с тромбомодулином функционирует в виде антикоагулянтного протеина. Соединение тромбин и тромбомодулина инактивируется в эндотелиальных клетках, при этом тромбин распадается, а тромбомодулин связывается с его поверхностью.

**Протеин S** также является витамин К-зависимым протеином, который образуется в гепатоцитах и функционирует в виде кофактора протеина С. Протеин S образует поверхностное соединение с цитоплазматической мембраной эндотелиальных клеток и активным протеином С. Активный фактор Va реагирует с эндотелиальными клетками на поверхности протеина S, что усиливает активацию протеина С. Активированный протеин С инактивирует свободный фактор Va, однако вместе с протеином S ингибирует и свободный, и связанный фактор V, что приводит к усилению антикоагулянтного эффекта.

## Кунины

**Ингибитор пути тканевого фактора (ИПТФ)** — это гликопротеин (40 кД), который в основном синтезируется эндотелиальными клетками и в меньшей степени — мононуклеарными клетками и гепатоцитами. ИПТФ находится в ЭК 50-90%, в плазме 10-50% и в тромбоцитах 2,5%. Плазменный пул главным образом связан с липопротеинами и лишь 5% циркулируют в свободном состоянии. Однако способность ингибирования связана с свободным ингибитором пути тканевого фактора. Инактивация с помощью ингибитора пути тканевого фактора имеет 2 этапа. Сначала ингибитор пути тканевого фактора инактивирует фактор Ха; затем комплекс ингибитор пути тканевого фактора с фактором Ха инактивирует комплекс ТФ-фактор VIIa.

**$\alpha_2$ -Макроглобулин** является гликопротеидом, который функционирует в виде неспецифического ингибитора протеаз. Так как молекулярная масса этого белка 725 000 Да, факторы свертывания связываясь с внутренними белками  $\alpha_2$ -макроглобулина, не имеют способность растворить этот высокомолекулярный белок. После истощения всех ингибиторов свертывания крови  $\alpha_2$ -макроглобулин начинает инактивировать активные факторы свертывания крови и дезактивирует многие факторы свертывания крови. При увеличении ферментативной активности, таких как панкреатит, развивается большой расход  $\alpha_2$ -макроглобулина. В отличие от взрослых, у новорожденных количество  $\alpha_2$ -макроглобулина приблизительно в 2 раза выше.

### **Контроль системы свертывания крови**

Свертывание крови регулируется несколькими механизмами, которые ограничивают свертывание крови на месте повреждения с целью профилактики образования огромных внутрисосудистых тромбов.

Регулирующие факторы свертывания крови состоят из следующих нижеприведенных частей:

1. Скорость тока крови и гемодилюция.
2. Элиминация печени и ретикулоэндотелиальной системы.

3. Ретикулоэндотелиальная система.
4. Фибринолиз.
5. Тромбин.
6. Ингибиторы сериновых протеаз.

### **Кровоток и гемодилюция.**

Когда имеется высокая скорость кровотока, имеется разбавление активных факторов, вследствие чего происходит инактивация активных факторов в гепатоцитах. Кроме того, диспергируются и отшнуровываются тромбоциты от образованных агрегатов тромбоцитов, что уменьшает размер тромба.

### **Клиренс гепатоцитами и ретикулоэндотелиальной системой.**

Гепатоциты, ретикулоэндотелиальные, купферовские клетки печени и других органов инактивируют активные сериновые протеазы и выводят из организма.

### **Протеолитическое действие тромбина.**

Тромбин активирует факторы XI, V, VIII, за счет чего усиливается действие фибрина к месту повреждения тканей. Вместе с этим тромбин имеет способность и тормозить свертывание. Тромбин приводит к протеолизу активных факторов XI, V, VIII, которые быстро инактивируются и распадаются. Тромбин регулируя свертывание крови, приводит к активации протеина C и запускает фибринолитическую систему. Это в свою очередь приводит к лизису фибрина, усилению функции лейкоцитов с запуском клеточного фибринолиза.

### **Фибринолиз**

Последний этап восстановления после повреждений кровеносных сосудов возникает вследствие активации системы фибринолиза, который является причиной растворения фибриновой пробки, что приводит к дальнейшему восстановлению сосудистой стенки. Фибринолитическая система и система гемостаза, сложные протеолитические системы, которые состоят из активаторов, ингибиторов и конечного фермента. Фибринолиз — основной механизм предотвращения тромбообразования. Существуют 2 основных фибринолитических компонента: плазменный фибринолиз и фибринолитическая активность клеток.

## Плазменный фибринолиз.

Система фибринолиза образуется из 4 компонентов:

- плазмин (основной фермент);
- плазминоген (неактивный фактор, из которого образуется плазмин);
- плазминоген - активирующие факторы;
- плазминоген – ингибирующие факторы.

Плазминоген -это предшественник плазмина, состоящий из одноцепочечного гликопротеина. Концентрация плазминогена в плазме примерно 2 мкмоль/л. Активность плазминогена повышается в последнем триместре у беременных женщин. Плазминоген в основном образуется в печени, но вместе с этим плазминоген также выявлен в эозинофилах, в клетках почек и роговице. Не исключается, что он также образуется в данных клетках. Плазминоген образует связь с гликопротеином в периферической крови. Период полувыведения плазминогена около 2,2 сут. У несколько деградированной формы (Lys-плазминоген) более короткий период полусуществования (0,8 сут).

Самая главная роль плазмина — это растворить образовавшийся фибрин, обеспечивать целостность сосудистой стенки и обеспечить нормальное кровообращение. Однако плазмин растворяет фибриноген, факторы V, VIII, X, IX, B и другие. При распаде пептидных связей фибриногена и фибрина образуются продукты деградации фибрина (ПДФ).

**$\alpha_2$ -Антиплазмин** также являясь серпином, образуется в гепатоцитах. Антиплазмин является главным ингибитором плазмина. Он быстро ингибирует плазмин; затрудняет образование комплекса плазминогена с фибрином.

### **Факторы тромбогенного риска и тромбофилические состояния**

По триаде Р.Вирхова (1856) причиной тромбозов могут быть:

- 1) изменения состава и свойств периферической крови;
- 2) патология кровеносных сосудов;
- 3) нарушения тока крови.



Имеются наследственные или приобретенные факторы тромбогенного риска и предрасположенность к образованию тромбофилических состояний, которые являются причиной гиперкоагуляции в системе свертывания крови и приводят к образованию и повторному рецидивированию тромбозов, ишемических поражений и инфарктов органов. Ниже приведены факторы тромбогенного риска и фоновые заболевания, которые являются причиной повышенного риска развития тромбозов, ишемических состояний и инфарктов внутренних органов и систем.

## **Факторы риска тромбофилий**

### **1. Экзогенные факторы риска:**

- гиподинамия, соблюдение малоподвижного образа жизни, длительное пребывание в постельном режиме, параличи и параплегии;
- ожирение, приём большого количества богатой жирами пищи и легко усвояемых углеводов;
- курение;
- приём таких лекарственных препаратов, как Л-аспарагиназа, противозачаточные оральные препараты и прочее. Передозировка при приёме коагулянтов;
- хирургические оперативные манипуляции:
  - а) на сердце и сосудах (протезирование, стентирование, шунтирование, тромбэктомия и др.);
  - б) полостные операции и вмешательства на внутренних органах;
  - в) ортопедические операции на конечностях и позвоночнике, в том числе артопластика;большие травмы.

### **II. Эндогенные факторы:**

- А. Нарушения обмена веществ и биохимического состава крови:
- ожирение (избыточный вес),
  - диабет;

- гиперхолестеринемия с гиперлипидемией в ЛПНП и ЛПОНП с гипертриглицеридемией;

- гипергомоцистеинемия;

- гиперурикемия.

Б. Патология кровеносных сосудов и сердца:

- сосудистые дисплазии, включая варикоз вен и клапанную венозную недостаточность;

- застойная сердечная или легочно-сердечная недостаточность (явная или латентная), в том числе при кардиомиопатиях;

- повышенная артериальная гипертензия;

- мерцательная аритмия

В. Патология состава и свойств крови:

- повышение белка, эритроцитов и тромбоцитов в крови;

- наследственные и приобретенные патологии коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза;

- первичные и вторичные формы повышения вязкости крови и плазмы (гиперфибриногенемия, парапротеинемия).

III. Гематогенные тромбофилии

IV. Онкологические заболевания.

V. Во всех случаях опасность тромбофилии значительно возрастает в возрасте старше 40 лет при наличии в анамнезе сосудистых заболеваний, тромбозов, ишемий и инфарктов органов

### **Основные группы гематогенных тромбофилий (по З.С. Баркагану, 1996)**

Таблица 4

Группа 1. Гемореологические формы	<ul style="list-style-type: none"><li>• полиглобулии, гипертромбоцитозы, синдромы повышенной вязкости крови,</li><li>• гемоглобинопатии, протекающие со снижением деформируемости эритроцитов;</li><li>• гиперфибриногенемия; парапротеинемия</li></ul>
Группа II. Формы, обусловлен-	<ul style="list-style-type: none"><li>• тромбоцитемии и гипертромбоцитозы;</li><li>• формы, связанные с повышенной адге-</li></ul>

<p>ные нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза</p>	<p>живностью и агрегацией тромбоцитов (а том числе и синдром вязких или липких тромбоцитов);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• формы, связанные с гиперпродукцией и повышенной мультимерностью фактора Виллебранда, а также снижением антиагрегантного потенциала плазмы</li> <li>• тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковиц), микроангиопатическая гемолитическая анемия и др.</li> </ul>
<p>Группа III. Формы, связанные с дефицитом и/или аномалиями первичных физиологических антикоагулянтов</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• антитромбина III (АТIII);</li> <li>• протеина C;</li> <li>• протеина S;</li> <li>• тромбомодулина;</li> <li>• ингибитора внешнего пути активации свертывания крови (TFPI);</li> <li>• избыток ингибитора протеина C,</li> <li>• дефицит кофактора II гепарина</li> <li>• избыток богатого гистидином гликопротеина (БГГП) -ингибитора комплекса «АТIII - гепарин»</li> <li>•</li> </ul>
<p>Группа IV. Формы, связанные с дефицитом или аномалиями факторов свертывания крови и фибринолиза</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• аномалия фактора V (Лейден) - резистентность к активированному протеину-С;</li> <li>• аномалии протромбина;</li> <li>• тромбогенные дисфибриногемии;</li> <li>• дефицит и/или аномалии плазминогена;</li> <li>• дефицит и нарушения высвобождения тканевого активатора плазминогена (ТПА);</li> <li>• высокий уровень ингибиторов ТПА (РАI-1, РАI-2);</li> <li>• редкие формы - дефицит фактора XII, плазменного прекалликреина, высокомоле-</li> </ul>

	кулярного кининогена
Группа V. Формы, связанные уровня и недостаток- инактивацией факторов свертывания крови	<ul style="list-style-type: none"> <li>• повышение уровня и активации комплекса «тканевой фактор/ФVa/ФХа/Са<sup>2+</sup>», включая симптоматические формы при гестозах, гиперлипидемиях, атеросклерозе, висцеральных видах рака;</li> <li>• гиперфибриногенемия (фактор риска при ИБС)</li> </ul>
Группа VI. Аутоиммунные и инфекционно-иммунные тромбофилии	<ul style="list-style-type: none"> <li>- антифосфолипидный синдром (АФС) - первичный и вторичный;</li> <li>- болезнь и синдром Бехчета;</li> <li>- иммунные тромбоваскулиты;</li> <li>- лекарственные формы, в том числе гепариновая тромботическая тромбоцитопения; - при бактериальном эндокардите, сепсисе.</li> </ul>
Группа VII. Паранеопластические формы	Синдром Труссо и др.
Группа VIII. Метаболические формы с комплексом нарушений в разных системах гемостаза	<ul style="list-style-type: none"> <li>• диабет;</li> <li>• гиперлипидемии: врожденные, симптоматические;</li> <li>• гипергомоцистеинемия: генетически обусловленная (ранняя) и приобретенная (поздняя);</li> <li>• гиперурикемия: наследственная, вторичная</li> </ul>
Группа IX. Ятрогенные формы	<ul style="list-style-type: none"> <li>• при катетеризации, стентировании и шунтировании сосудов, протезировании клапанов сердца, имплантациях кавальных фильтров, тромбэктомии;</li> <li>• медикаментозные формы, включая прием контрацептивов, рикошетные тромбозы</li> </ul>

	при лечении антикоагулянтами и тромболи- тиками, гепариновую тромбоцитопениче- скую тромбофилию; • при трансплантации костного мозга (ве- ноокклюзивный синдром)
--	--

## 2.4. Исследование свертывающей системы крови

Исследование системы гемостаза включает:

**1. Тесты, характеризующие сосудисто – тромбоцитарный гемостаз** включали определение количества тромбоцитов в венозной крови, исследование адгезии и агрегации тромбоцитов, определение ретракции кровяного сгустка.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представлен тромбоцитами, эндотелием и гладкой мускулатурой сосудов.

*Образование первичного тромба на месте повреждения условно делится на 3 этапа:*

- а) *активация* тромбоцитарных клеток;
- в) *адгезия* тромбоцитарных клеток;
- с) *агрегация* тромбоцитарных клеток.

**2. Тесты, характеризующие плазменно – коагуляционное звено гемостаза.**

Плазменно – коагуляционное звено гемостаза: время свертывания крови, тромбиновое время, протромбиновый индекс, МНО, фибриноген, АЧТВ, эталонный тест, толерантность плазмы гепарину, тромботест, гематокрит.

Исследование свертывающей системы крови проводили по нескольким параметрам, характеризующим состояние плазменного и сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Надо отметить, что судить о состоянии свертывающей системы крови на основании какого-либо одного показателя не рационально и не реально. Только комплекс тестов, характеризующих различные стороны сложного механизма свертывания крови, может дать представление об истинном состоянии коагулирующей активности крови. Исследование свертыва-

ющей системы крови проводилось на коагулометре HumaClot Junior (Германия).

HumaClot Junior - полуавтоматический коагулометр для диагностики *in vitro*. Прибор предназначен для проведения всех типов коагуляционных анализов. Полуавтоматический анализатор HumaClot Junior предназначен для измерения протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), концентрации фибриногена. На приборе можно выполнять качественные и количественные измерения. Добавление пробы и реагентов производится вручную. Время образования сгустка регистрируется автоматически. При вводе необходимых параметров, при измерении протромбинового времени автоматически рассчитываются протромбиновое отношение и МНО. В памяти прибора сохраняется калибровка по трем точкам для определения концентрации фибриногена и Д-димера.

В анализаторе HumaClot Junior используется оптический способ детекции сгустка. Исследования выполняются в специальных пластиковых кюветах. Проба добавляется в кювету. После инкубации кювета помещается в измерительную ячейку. Через измерительную ячейку проходит луч света длиной волны 400 нм. При добавлении реагента запускается таймер. При коагуляции в реакционной смеси образуются фибриновые нити, которые приводят к изменению ее оптической плотности. Скорость изменения оптической плотности регистрируется детектором и таймер останавливается.

Для проведения коагулограммы на коагулометре проводилось взятие крови утром натощак путем пункции локтевой вены в полиэтиленовую (пластиковую) пробирку с 3,8% раствором цитрата натрия в разведении 9:1. Немедленно после взятия аккуратно перемешивается кровь с антикоагулянтом, не допуская вспенивания. Пробы центрифугируются 10 минут при 3000 оборот/мин. Плазма отделяется в течение 60 минут при помощи пипетки с пластиковым наконечником.

Состояние коагуляционного звена гемостаза оценивалось по следующим параметрам: АЧТВ, ТВ, ПВ, ПТИ, МНО, ТПГ, фибриноген, гематокрит, этаноловая проба и тромботест.

### **Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).**

АЧТВ даёт информацию об изменении активности факторов внутреннего пути гемостаза: VIII, IX, XI, XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена. Тест АЧТВ очень полезен для характеристики внутреннего пути свертывания крови, полезен при выявлении волчаночного антикоагулянта и используется при контроле за лечением антикоагулянтами. Тест показывает время свёртывания рекальцифицированной плазмы в присутствии контактной (каолиновый тест) и фосфолипидной (кефалиновый тест) активации. Нормальные значения АЧТВ – 25-36 сек.

В отличие от протромбинового времени, АЧТВ более характерный тест для первичной диагностики патологий. АЧТВ помогает своевременно выявить гемофилию А (дефицит фактора VIII) и гемофилию В (дефицит фактора IX), помогает определить волчаночный антикоагулянт. АЧТВ показывает недостаточность плазменных факторов внутреннего пути свертывания крови, таких как плазменные факторы XII, XI, IX, VIII, не связан с количеством тромбоцитов и патологией свойств тромбоцитов.

Для определения АЧТВ берут 50 мкл реагента 1 и прогревают в ячейке для реагентов на передней панели анализатора. Расставляют кюветы в инкубационные ячейки (8 позиций). Наливают в кюветы 50 мкл плазмы и инкубируют 3 минуты. Для выполнения измерений устанавливают кювету с прогретой плазмой в измерительную ячейку. Нажимают кнопку «Запуск измерений». На дисплее появляется сообщение WAIT, которое через несколько секунд сменится сообщением ACTIVE. Добавляют в измерительную кювету 50 мкл стартового реагента. Отсчет времени начинается автоматически. При образовании сгустка результат измерения АЧТВ отображается в первой строке дисплея. Если подключен принтер, результат распечатывается.

Укорочение АЧТВ характерно для:

- при тромбозах, тромбоэмболиях;
- при гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома;
- беременность.

Удлинение АЧТВ:

- гемофилия А, В, С;
- дефицит факторов II, V, X;
- недостаточность фактора Виллебранда;
- лечение гепарином и антикоагулянтами непрямого действия;
- фаза гипокоагуляции ДВС-синдрома;
- наличие волчаночного антикоагулянта;
- мутация фактора IX;
- гемолиз крови, передозировка цитратом натрия.

### **Тромбиновое время.**

Тромбиновое время (ТВ, с) характеризует последний этап свёртывания крови – под действием тромбина фибриноген превращается в фибрин. Тромбиновое время - это третий основной скрининговый тестом. Нормальное количество тромбинового времени до 30 сек.

Для определения ТВ берут 50 мкл реагента и прогревают в ячейке для реагентов на передней панели анализатора. Расставляют кюветы в инкубационные ячейки (8 позиций). Наливают в отдельные кюветы 50 мкл плазмы. Для выполнения измерений устанавливают кювету с прогретой плазмой в измерительную ячейку. Нажимают кнопку «Запуск измерений». На дисплее появляется сообщение WAIT, которое через несколько секунд сменится сообщением ACTIVE. Добавляют в измерительную кювету 50 мкл стартового реагента. Отсчет времени начинается автоматически. При образовании сгустка результат измерения тромбинового времени отображается в первой строке дисплея. Если подключен принтер, результат распечатывается.

Удлинение ТВ характерно для:

- гепаринотерапии;
- гипофибриногенемии, когда фибриноген ниже 1,0 г/л;
- острого ДВС-синдрома;



- тромболитической терапии (стрептокиназа, актилизе и др.);
- наличие парапротеинов, миеломных белков;
- гемолиз крови, передозировка цитратом натрия.

Укорочение ТВ характерно для:

- гиперфибриногенемии, когда фибриноген более 6,0 г/л;
- гиперкоагуляционная фаза ДВС-синдрома.

### **Протромбиновое время, ПТИ, МНО.**

**Протромбиновое время (ПВ)** – широко используется для характеристики внешнего пути свертывания крови. Протромбиновое время показывает первую фазу образования протромбина и вторую фазу образования тромбина, показывает активность протромбинового соединения факторов VII, V, X с протромбином. Протромбиновое время используется для контроля при терапии непрямыми антикоагулянтами, для исследования системы гемостаза, а также для определения количества фибриногена в автоматических коагулометрах. Референсные значения ПВ: 9,2-12,2 с.

Протромбиновый индекс в норме 75-140% и считается по формуле:

$$\text{ПТИ} = \frac{\text{ПВ больного (сек)}}{\text{ПВ контроля (сек)}} \times 100\%$$

Для достижения наилучшего терапевтического эффекта ВОЗ рекомендует определять МНО, который в норме 0,8-1,25 и вычисляется по следующей формуле:

$$\text{МНО} = \frac{\text{ПВ контроля (сек)}}{\text{ПВ больного (сек)}}$$

Для измерения ПВ, ПТИ и МНО в измерительную кювету добавляется 50 мкл плазмы и прогревают в ячейке для реагентов на передней панели анализатора в течение 1 минуты. Расставляют кюветы в инкубационные ячейки (8 позиций). Для выполнения измерений

установливают кювету с прогретой плазмой в измерительную ячейку. Нажимают кнопку «Запуск измерений». На дисплее появляется сообщение WAIT, которое через несколько секунд сменится сообщением ACTIVE. В кювету добавляют 50 мкл прогретого реагента (тромбопластин). При образовании сгустка результат измерения ПВ, ПТИ и МНО отображается в первой строке дисплея. Если подключен принтер, результат распечатывается.

Укорочение протромбинового времени наблюдается при:

- синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром);
- беременность;
- приеме пероральных контрацептивов;

Удлинение протромбинового времени наблюдается при:

- дефиците факторов VII, X, V, II;
- на фоне лечения антикоагулянтами непрямого действия (варфарин, синкумар, пелентан и др.);
- фазе гипокоагуляции ДВС-синдрома;
- переливании реополиглокина и других препаратов, действующих на реологию крови;
- болезни печени и желчевыводящей системы;
- лечении гепарином;
- гемолизе крови, передозировке цитратом натрия.

### **Фибриноген плазмы.**

В крови фибриноген находится в растворённом виде, но под влиянием тромбина и фактора XIIIa превращается в фибрин. Нормальное количество фибриногена в плазме составляет 2,0-4,0 г/л или 200-400 мг/дл.

Так как фибриноген является белком острой фазы, его количество может резко возрастать до 10 г/л при тяжелых бактериальных инфекциях, при травмах и тромбозах.

Повышение количества фибриногена наблюдается при:

- почечной патологии (при пиелонефритах, гломерулонефритах, гемолитико-уремическом синдроме);

- системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, узелковый периартериит);

- болезни Маркиафи-Микели (ночной пароксизмальной гемоглобинурии);

- злокачественных онкологических заболеваниях;

- атеросклероз сосудов;

- сердечно-сосудистые болезни;

Связи с уровнем фибриногена и развитием приведенных патологий особенно четко выявляется у больных молодого и среднего возраста. Анализ количества фибриногена также необходим для диагностики бессимптомного этапа патологии периферических артериальных сосудов.

Дисфибриногенемия – это часто наблюдаемая патология, которая развивается вследствие нескольких мутаций, при котором в некоторых случаях развивается кровотечениями, иногда наблюдаются тромбозы.

Уменьшение концентрации фибриногена встречается при:

- наследственной недостаточности фибриногена;

- недостаточности печени;

- синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови;

- острых фибринолитических состояниях;

- лейкозах, опухолевых метастазах в костный мозг;

- инфекционном мононуклеозе;

- приеме лекарственных средств (L-аспарагиназы, змеиного яда, вальпроат натрия, фибратов, фенобарбитала, стрептокиназы, урокиназы);

- высокой физической нагрузке;

При определении фибриногена берут 95 мкл реагента 1 и прогревают в ячейке для реагентов на передней панели анализатора. Расставляют кюветы в инкубационные ячейки (8 позиций). Наливают в кюветы 5 мкл плазмы и инкубируют 3 минуты. Для выполнения измерений устанавливают кювету с прогретой плазмой в измерительную ячейку. Нажимают кнопку «Запуск измерений». На дисплее по-

является сообщение WAIT, которое через несколько секунд сменится сообщением ACTIVE. Добавляют в измерительную кювету 50 мкл стартового реагента. Отсчет времени начинается автоматически. При образовании сгустка результат измерения фибриногена отображается в первой строке дисплея. Если подключен принтер, результат распечатывается.

### **Толерантность плазмы к гепарину (ТПГ).**

Для определения толерантности плазмы к гепарину производится анализ действия определенного количества гепарина на время рекальцификации плазмы в цитрате или оксалате. Анализ показывает состояние общей свертывающей активности крови и чаще применяется для выявления гиперкоагуляции плазменного звена гемостаза. Тест напрямую зависит от количества антитромбина III, но не применяется для диагностики больных с нарушением свертывания крови, таких как гемофилия А, В и др. Норма (при использовании кристаллического гепарина) - 6-9 мин. Сокращение указывает на дефицит антитромбина III, удлинение - на повышенную чувствительность к гепарину.

Принцип метода заключается в определении времени рекальцификации плазмы при добавлении небольших доз гепарина. Венозную кровь берут в отношении 9:1 с цитратом натрия, центрифугируют при 1500 об/мин в течение 5 минут. Наливаются 0,2 мл плазмы и рабочий раствор гепарина – кальциевой смеси в пробирки с дальнейшей инкубацией в течение 2 минут на водяной бане при температуре 37<sup>0</sup>С. В дальнейшем к исследуемой пробе добавляется 0,2 мл ГКС. Пробирки инкубируют в течение 2 минут на водяной бане при температуре 37<sup>0</sup>С. Включают секундомер и делают наклон пробирки на 50-60<sup>0</sup>С и каждые 30 секунд отмечают присутствует ли свертывание крови. После свертывания крови кровь перестаёт течь и засекается время в секундомере. В норме время свертывания гепаринизированной плазмы человека при использовании сухого гепарина составляют 6-9 минут, при использовании инъекционного гепарина – от 6 до 13 минут.

### **Гематокритная величина.**

Гематокрит является эритроцитарным индексом, который в основном зависит от общего объема эритроцитов в цельной крови. Гематокрит это соотношение между объемом плазмы и форменными элементами крови. Гематокрит определяется с помощью специальной центрифуги и его капиллярами со шкалой 100мм. Гематокрит у женщин составляют 36-42 % у мужчин 40-48%.

Определение гематокрита производится методом микроцентрифугирования крови на специальных гематокритных капиллярах или автоматически рассчитывается на современных гематологических анализаторах. В нашем исследовании гематокрит определялся на гематологическом анализаторе Mindrey BC 5000.

### **Этаноловая проба.**

Определение маркеров внутрисосудистого свёртывания - этаноловая проба. Позволяют определить растворимые фибрин-мономерные комплексы – это комплексы, образованные фибрин-мономерами и олигомерами, и продуктами деградации фибрина. Повышение уровня в плазме крови РФМК свидетельствует о повышенном уровне тромбина в крови и внутрисосудистом свёртывании крови (рис. 2.7).

### **Тромботест.**

0,1 мл оксалатной плазмы помещают в 5 мл 0,5% раствор хлорида кальция. В зависимости от способности крови к свертыванию после 30–минут инкубации при температуре 37<sup>0</sup>С происходит выпадение фибрина различного характера – от опалесценции до плотного волокнистого комка. Различают 7 степеней тромботеста, из которых I, II, III соответствуют гипокоагуляции, IV, V нормальной коагуляции, VI–VII гиперкоагуляции.

### **Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза**

Для характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза проводились исследования с определением количества тромбоцитов, адгезии, агрегации и ретракции тромбоцитов.

**1. Тромбоциты.** В периферической крови нормальное количество тромбоцитов 180-320 x10<sup>9</sup>/л. В норме крови тромбоциты находятся в неактивном состоянии. Тромбоциты имеют периферическую

зону, называемую цитоплазмой, или гиаломером, и грануломер, а также мембраны и органеллы. В грануломере тромбоцитов содержатся гранулы с тромбоцитарными факторами свертывания, которые обеспечивают функции тромбоцитов. Известно более 11 тромбоцитарных факторов свертывания.

В селезенке находятся около 1/3 тромбоцитов, который увеличивается при гиперспленизме и является причиной тромбоцитопении. При физической нагрузке, стрессе, кровотечениях происходит выброс тромбоцитов в кровь. После удаления селезенки также может наблюдаться тромбоцитоз, который может достигнуть очень высоких цифр (до  $800-1200 \times 10^9/\text{л}$ ).

Остальные 2/3 тромбоцитов находятся в периферической крови. тромбоциты существуют в периферической крови около 7-8 суток.

Тромбоциты имеют следующие функции:

– **Ангиотрофическая функция тромбоцитов** – располагаются вдоль сосудистой стенки и питают, укрепляют эндотелиальные клетки сосудов;

– **Адгезивная функция тромбоцитов** – приклеиваются к месту поражения эндотелиального слоя сосудов;

– **Агрегационная функция тромбоцитов** – склеивание тромбоцитов друг к другу с образованием тромбоцитарного тромба.

**Агрегация имеет 2 фазы:**

### **1. Обратимая агрегация.**

Тромбоциты контактируют между собой выростами – «псевдоподиями» и выбрасывают из цитоплазмы факторы – реакция освобождения.

### **2. Необратимая агрегация.**

При этом мембрана тромбоцитов расстиивается и все тромбоциты сливаются друг с другом, образуя большой конгломерат.

– **участие в плазменном звене свертывания крови** – при агрегации тромбоцитов выделяются фосфолипиды, которые активируют факторы с образованием активных плазменных факторов свертывания.

вания крови;

– **репаративная функция тромбоцитов** обеспечивается выделением фактора роста тромбоцитов, которые помогают мигрировать фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки к месту поражения эндотелиального слоя сосудистой стенки и пролиферироваться для образования фиброза.

## **2. Адгезивная функция тромбоцитов.**

Главными свойствами тромбоцитов считаются образование первичной тромбоцитарной пробки в зоне поражения сосудистой стенки посредством адгезии и агрегации тромбоцитов. Адгезия тромбоцитов - это прикрепление тромбоцитов к поврежденному участку сосудистой стенки. Норма адгезии тромбоцитов для здорового человека 20-40%.

Повреждения эндотелиальных клеток приводит к открытию субэндотелиального слоя, который приводит к выделению фактора Виллебранда, что приводит к изменению структуры тромбоцитов и развитие адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному слою.

Имеются несколько видов адгезии тромбоцитов. Первый путь – это адгезия тромбоцитов к коллагену субэндотелия рецепторами GPIa-IIa и GPIIb/IIIa. Однако этот механизм не является прочным и не имеет в местах воздействия высоких скорости - артериях и артериолах. Второй путь вызывает адгезию тромбоцитов к коллагену, который выделяет фактор Виллебранда. Фактор Виллебранда выделяется открытыми коллагеновыми волокнами пораженной стенки сосудов, который связывается с гликопротеином Ib тромбоцита и привлекает тромбоциты к месту поражения.

**Активация тромбоцитов.** Активация тромбоцитов происходит под влиянием тромбина, адреналина, аденозиндифосфата (АДФ), многих других веществ. После контакта рецепторов адгезии тромбоцитов GPIIb/IIIa, GPIb-V-IX и GPIIb/IIIa с тромбином начинается активация тромбоцитов.

Для определения адгезии тромбоцитов в 2 пробирки наливают 4 мл аммония оксалата. Берут 10 мкл из крови и наливают в первую пробирку с аммонием цитратом и маркируют пробирку T1. Из 350

мкг стекловолокна проводят кровь с цитратом за 18-20 секунд и капают в предметное стекло. Из предметного стекла берут 10 мкл крови и наливают во вторую пробирку с аммонием цитратом, которого маркируют Т2. Пробы тщательно перемешивают и набирают в отдельные ячейки камеры Горяева. В 125 больших квадратах производится подсчет тромбоцитов по формуле:

$$\text{Адгезия} = \frac{\text{Тромбоциты Т1} - \text{Т2}}{\text{Тромбоциты Т1}} \times 100\%$$

При одинаковом количестве тромбоцитов в обеих пробирках результат считается отрицательный.

### **3. Агрегация тромбоцитов.**

Агрегация тромбоцитов - это склеивание тромбоцитов между собой с образованием агрегатов. Определение агрегации тромбоцитов производится различными индукторами агрегации, такие как АДФ, коллаген, ристомицин и др., что важен для диагностики тромбоцитопатий. Агрегацию тромбоцитов определяли с помощью гемолизат-агрегационного теста по З.С. Баркагану, Б.Ф. Архипову и В. М. Кучерскому (1980г.). В норме агрегация определяется в двух разведениях: при разведении  $10^{-2}$  14 - 16 сек, при разведении  $10^{-6}$  32 - 34 сек.

Агрегация тромбоцитов в условиях воздействия сильного тока крови наблюдается с участием фактора Виллебранда. Агрегация – это присоединение активированных тромбоцитов друг к другу, который стимулируется фибрином и фактором Виллебранда, что приводит к образованию большого скопления тромбоцитов, который укрепляется в дальнейшем фибрином. Это свойство считается неотъемлемой частью образования тромбоцитарного тромба.

Берется 9 мл крови у человека с гемоглобином 120 г/л в пробирку 1 мл 3,8% цитратом натрия. Содержимое пробирки немедленно перемешивается. Кровь 3 раза отмывается на физиологическом растворе: в равных количествах добавляется 5,0 мл крови и 5,0 мл физиологического раствора, хорошенько перемешивается и центрифугируется прибором 1000 в течение 15 минут. Верхний слой удаляется,



остается эритроцитарная масса. Повторяется 3 раза. Наливается в пробирку и хранится в морозильнике до 1 месяца.

Для определения агрегационной функции тромбоцитов в 6 пробирки наливают 1000 мкл дистиллированной воды. В первую пробирку наливают 100 мкл трёхкратно отмытой эритроцитарной массы и перемешивают. Из первой пробирки во вторую наливают 100 мкл гемолизата, из второй в третью, из третьей в четвёртую и т.д. наливают 100 мкл гемолизата методом титрования. Все эритроциты гемолизируются и высвобождается АДФ. Образуются 6 пробирок с концентрацией гемолизата  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  и  $10^{-6}$ . Оставляют 2-ю и 6-ю пробирки с гемолизатами  $10^{-2}$  и  $10^{-6}$ .

4,5 мл крови больного добавляется в пробирку с 0,5 мл 3,8% цитратом натрия. Приготавливается богатая тромбоцитами плазма: центрифугируется при 1000 оборот 7 минут. Богатая тромбоцитами плазма берется в отдельную пробирку.

В предметное стекло капают 100 мкл богатой тромбоцитами плазмы и 100 мкл гемолизата  $10^{-2}$ . Моментально включают секундомер и ставится в светлое поле. В норме через 15–17 секунд происходит агрегация тромбоцитов и образуются визуально видимые агрегаты тромбоцитов в виде белых хлопьев «снегопад».

В предметное стекло капают 100 мкл богатой тромбоцитами плазмы и 100 мкл гемолизат  $10^{-6}$ . Моментально включают секундомер и ставится в светлое поле. Через 32–35 секунд происходит агрегация тромбоцитов и образуются визуально видимые агрегаты тромбоцитов в виде белых хлопьев «снегопад». При отсутствии образования агрегации тромбоцитов в течение 120 секунд результат отмечается как отрицательный.

При удлинении времени агрегации в двух разведениях результат расценивается как гипокоагуляция с нарушением агрегационной функции тромбоцитов. Укорочение времени агрегации бывает при гиперкоагуляции с повышением агрегационной функции тромбоцитов.

Отсутствие или снижение агрегации – признак качественной неполноценности тромбоцитов или их дисфункции. Нарушение всех

или большинства агрегационных функций – тромбастения Гланцмана, эссенциальная атромбия 2 типа и др. Отсутствие второй волны на агрегатограммах означает нарушение «реакции высвобождения». Нарушение только ристоцетин-агрегации наблюдается при молекулярных вариантах болезни Виллебранда и макроцитарной дистрофии Бернара-Сулье. В первом случае нарушение устраняется добавлением к исследуемой плазме небольшого количества нормальной бестромбоцитарной плазмы, во втором – не устраняется этим приемом.

Чрезмерная высокая АДФ-агрегация – указание на повышенный тромбогенный риск (атеросклероз, сахарный диабет, гиперлипидемия и др.).

Фактор Виллебранда имеет большое значение для развития адгезии и агрегации тромбоцитов в мелких артериях, артериолах и артериальных капиллярах. Фактор Виллебранда связывается с коллагеном поврежденного субэндотелиального слоя. С другой стороны, этот фактор также реагирует с GPIIb-V-IX рецепторами тромбоцитов, который помогает адгезии тромбоцитов к субэндотелиальным компонентам, где прикреплен фактор Виллебранда. Вследствие этого формируется гемостатическая пробка с надежной фиксацией тромбоцитов. При недостаточности фактора Виллебранда не образуется прочный тромб, который смывается интенсивным кровотоком.

В маленьких капиллярах со слабой интенсивностью кровотока происходит адгезия тромбоцитов к коллагену посредством GPIa-IIa без участия фактора Виллебранда.

Тромбоциты секретируют содержимое гранул под действием коллагена субэндотелиального слоя и образованного на месте поражения тромбина при этом также стимулируются мембранные фосфолипазы тромбоцитов, вследствие которого выделяется арахидоновая кислота из фосфолипидного слоя.

Тромбоцитарная циклооксигеназа превращает арахидоновую кислоту в простагландины  $H_2$  и  $G_2$ , из которых под действием тромбоксансинтетазы образуется тромбоксан  $A_2$ . Тромбоксан  $A_2$  усиливает сокращение канальцевой системы тромбоцитов, вследствие чего гранулы быстрее выделяются. Тромбоциты выделяют АДФ, который

вместе с тромбоксаном  $A_2$  активирует агрегацию тромбоцитов и образования тромбов.

Вместе с этим, также выделяются антиагрегаты, такие как простаглицлин, оксид азота (NO), которые синтезируются эндотелиальными клетками, что тормозит агрегацию тромбоцитов и предупреждает тромбообразование за пределы повреждения. Образование этого первичного тромбоцитарного тромба обеспечивает остановку кровотечения в мелких сосудах с низкой скоростью кровотока.

**Сосудистый эндотелий.** Сосуды участвуют не только в циркуляции крови, поддержании венозного и артериального давления, но и имеют огромную роль в гемостазе. В норме сосудистая стенка обеспечивает поддержание жидкого состояния крови, так как сосудистый эндотелий имеет на своей поверхности и выделяет в кровь препятствующие свертыванию крови вещества. Эндотелий в норме не активирует процесс свертывания крови, что предупреждает тромбообразование. Только при повреждении или воспалении сосудистый эндотелий активирует образование тромба. При повреждении или развитии патологии открытые субэндотелиальные структуры выделяют вещества, которые имеют мощный тромбогенный эффект. К тому же поврежденный эндотелий имеет сильные прокоагулянтные свойства.

Сосудистая стенка с внутренней стороны выстлана эндотелиальными клетками. Целостность этого покрова обеспечивает нормальную функцию кровеносных сосудов разного калибра. Эндотелиальные клетки расположены одним слоем на базальной мембране и обеспечивают защитный барьер от патологических процессов, в том числе от свертывания крови и образования тромба. Эндотелиальные клетки вырабатывают активные вещества (коллаген, эластин, тромбоспондин, фактор Виллебранда и др), которые имеют огромное значение для поддержания диффузного барьера, что предотвращает выход крови во внесосудистое пространство. Вместе с этим, эндотелиальные клетки регулируют активность тромбоцитов, контролируют направление миграции лейкоцитов, регулируют текучесть крови.

К веществам, выделяемым эндотелиальными клетками и способствующие текучести крови относятся гликозаминогликаны, гепарин,

антитромбин III, протеин C, плазминоген. Помимо этого, эндотелиальные клетки вырабатывают простациклин и эндотелиальный фактор релаксации, которые являются ингибиторами адгезии и агрегации тромбоцитов. Они являются вазодилататорами и имеют одинаковое действие.

В норме эндотелиальный слой противодействует свертыванию крови. Но после поражения эндотелиальных клеток и открытия субэндотелиального слоя, эндотелий превращается в мощную прокоагулянтную систему. Это связано с выработкой эндотелием многих веществ, включая тканевый фактор, фактор Виллебранда, фактор V, ингибиторы активатора плазминогена, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , эндотелин-1 и другие.

Гладкомышечные клетки обеспечивают тонус сосудов, который необходим для обеспечения ламинарного тока крови в сосудах. При повреждении стенки сосудов, гладкомышечные клетки сокращаются и закрывают просвет сосудов для останавки кровотечения.

Сосудистая стенка и эндотелий в нормальных условиях имеют антитромботическое действие. Неповрежденный эндотелий имеет гладкую поверхность, который вырабатывает сильный ингибитор агрегации тромбоцитов (простациклин), активирует фибринолиз путем выработки тканевого активатора плазминогена, ингибирует внешний механизм свертывания крови, содержит тромбомодулин, который связывает и ингибирует тромбин, образуя из тромбина мощные активаторы антикоагуляционной системы – протеины C и S. Протеины C и S инактивируют активные факторы плазмы крови Va, VIIIa и стимулируют фибринолиз. По функции и морфологии, сосудистые стенки и тромбоциты большинством исследователей объединяются в одну систему, как и сосудисто-тромбоцитарный или первичный гемостаз.

**4. Ретракция сгустка крови** - это укрепление сгустка с выделением из него лишней сыворотки. При ретракции усиливаются прочность сгустка и уменьшается фибринолитическая активность внутри тромба. Сокращение тромбоцитов обеспечивает ретракцию сгустка. В активированных тромбоцитах фибриллы миозина цитоплазмы тромбоцитов сокращаются, за счет чего происходит процесс уплотнения

сгустка крови. При тромбастении Гланцмана имеется врожденная недостаточность рецепторов тромбоцитов GPIIb-IIIa, вследствие которого отсутствует ретракция сгустка крови. Это приводит к недостаточности тромбоцитарного гемостаза, качественному дефекту образовавшегося тромба.

Степень ретракции (по Токантинсу) в норме составляет – 78,1%. Этот метод не используется при резкой гипокоагуляции.

Ретракция сгустка по А.С. Шитиковой и соавт. в норме составляет  $488 \pm 28,6$  мг, или 5,58% на 30-40 мин.

При дефиците фактора P<sub>3</sub> тромбоцитов (по З.С. Баркагану с соавт.) лебетокс-кефалиновый тест: время свертывания крови удлиняется, но нормализуется под действием аналога фактора P<sub>3</sub>- эритрофосфатида. Если эритрофосфатид не восстанавливает свертывание, это возможно вызвано дефицитом факторов I, II, V или X. При этом также имеется удлинение протромбинового времени.

При условии устранения удлинения лебетоксового времени добавлением кефалина (22 и 20 с) указывает на дефицит фактора 3 тромбоцитов.

Имеются следующие клинико-функциональные методы исследования сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза:

1. Проба Кончаловского-Румпель-Леде. При этом определяется ломкость микрососудов с помощью манжеточной пробы;
2. Проба Дьюка. Делают прокол уха или пальца и определяют время кровотечения из маленьких сосудов.
3. Проба Айви и Борхгревинка. При сдавлении плеча манжетой до 40 мм.рт.ст. делаются проколы кожи предплечья. Также определяют время кровотечения из микрососудов.

### **Резистентность капилляров.**

Манжеточная проба Румпеля-Леде-Кончаловского: подсчитывается количество петехий на ограниченном участке кожи ладонной поверхности предплечья, образующихся при дозированном повышении венозного давления.

При повышенной ломкости микрососудов проба Румпель-Леде-Кончаловского бывает положительным. Это говорит о вторичных по-

вреждениях сосудистой стенки вследствие снижения количества тромбоцитов или нарушения их функции или тромбоцитопатии.

Результат оценивается в следующем виде:

Результат	Количество петехий
Норма	Число петехий не превышает 10.
Слабоположительная проба	Появляются 10 - 20 мелкоточечных геморрагий
Положительная проба	Появляются 20-30 мелкоточечных геморрагий
Резко положительная проба	Появляются более 30 мелкоточечных геморрагий

### **Время кровотечения**

Для определения времени кровотечения засекается время от момента нанесения прокола кожи до остановки кровотечения. Время кровотечения определяет адгезивную и агрегационную функцию тромбоцитов и их реакцию со стенкой сосудов. Удлинение времени кровотечения характеризует тромбоцитарные нарушения и свойственен для тромбоцитопатий с нарушением адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, болезни Виллебранда и нарушений проагрегантных свойств эндотелия.

Этот метод может использоваться при скрининге и имеет свои недостатки:

1. Метод проводится различными специалистами и может дать относительно разные результаты.
2. По результатам теста имеется возможность только лишь предположить наличие нарушений в системе сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.
3. Чувствительность теста низка. При отсутствии удлинения времени кровотечения не исключается патология сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза.
4. Имеется сложность в интерпретации результатов метода.

### **Метод Дьюка.**

Дезинфицируют кожу эфирным спиртом 70%. Производят горизонтальный надрез срединной части мочки уха или пальца. С помощью скарификатора производится прокол мочки уха до 3 мм. Подключается секундомер и каждые 30 секунд подводят фильтрованную бумагу к месту прокола. При остановке кровотечения фильтрованная бумага не окрашивается в красный цвет. Отмечается время остановки кровотечения.

Длительность времени кровотечения по методу Дьюка в норме от 2 до 5 мин и не превышает 5 мин. При этом время кровотечения резко удлиняется при снижении количества тромбоцитов ниже  $70 \times 10^9/\text{л}$ , нарушении адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов, при болезни Виллебранда. Также при тяжелых тромбогеморрагических состояниях или передозировке гепарином также возникает резкое удлинение времени кровотечения. Этот метод бывает нормальным или слегка удлиненным при гемофилии.

#### **Время кровотечения по Брохгревингу-Уоллеру.**

На плечо надевают манжетку тонометра и образуют давление 40 мм рт. ст. Внутреннюю поверхность предплечья обрабатывают 70% этиловым спиртом и делают 3 надреза скарификатором в глубину 1 мм и в длину 1 см. На фоне венозного застоя определяется первичное время кровотечения путем наложения фильтрованной бумаги каждые 20-30 секунд.

Спустя 20-30 секунд после остановки кровотечения снова накладывается манжетка тонометра с давлением 40 мм рт. ст. Для определения вторичного времени кровотечения тупым концом скарификатора удаляются корочки с ранок-царапин и заново измеряется время кровотечения.

В норме первичное время кровотечения по Брохгревингу-Уоллеру 10-12 минут. Удлинение времени кровотечения по Брохгревингу-Уоллеру характерно для тромбоцитопении, тромбоцитопатии, болезни Виллебранда.

Вторичное время кровотечения по Брохгревингу-Уоллеру в норме не превышает 2 минут. Вторичное время кровотечения по Брохгревингу-Уоллеру удлиняется при тромбоцитопении, тромбоци-

топатии, болезни Виллебранда, гемофилии А и В, дефиците факторов V, X.

В норме фибриноген чувствителен к тромбину и полностью превращается в фибрин и свертывается при добавлении тромбина.

В отличие от этого, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови в фазе гиперкоагуляции (тромбинемии) и фибринолиза образуются растворимые фибрин-мономерные комплексы, которые связывают и блокируют одну часть фибриногена. Связанный с растворимыми фибрин-мономерными комплексами фибриноген не свертывается под действием тромбина. Для выявления растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови применяются следующие паракоагуляционные тесты.

### **Бета-нафтоловый тест**

Сущность пробы в том, что к плазме крови добавляется 20% раствор  $\beta$ -нафтола на основе 50% этилового спирта. Положительная проба регистрируется, если появляется осадок в виде хлопьев в течение 10 минут. Бета-нафтоловый тест недостаточно точен, за счет чего редко используется.

### **Этаноловый и протаминсульфатный тесты.**

Набирают венозную кровь в пробирку с цитратом натрия в отношении 9:1 (для блокирования свертывания крови) в смеси с аминокaproновой кислотой (для блокирования фибринолиза). На место венопункции ставят ватный шарик с этаноловым спиртом 70%.

Для проведения этанолового теста 0,4 мл подготовленной плазмы смешивают с 0,15 мл 50 % раствора этанола. В норме проба должна быть отрицательной. При этом происходит помутнение или появление небольшой зернистости.

Метод основан на образовании фибрин-полимеров из растворимых соединений фибрин-мономеров, которые при добавлении 50% раствора этанола или 1% раствора протамин сульфата образуют полимерные гели.

При появлении геля в пробирке в течении 1–10 мин проба оценивается как положительная и свидетельствует о наличии в плазме крови растворимых фибрин-мономерных комплексов. Тест высокос-



пецифичен, но выявляет лишь крупномолекулярные растворимые фибрин-мономерные комплексы.

Этаноловый и протаминасульфатный тесты бывают положительными при:

- гиперкоагуляционной фазе ДВС-синдрома;
- массивных тромбозах;
- тромбоэмболиях
- геморрагическом васкулите.

Однако протаминасульфатный теста мало результативен и плохо воспроизводим. Так как протаминасульфат реагирует с гепарином, у больных, которые получали гепарин, этот тест бывает отрицательным.

### **Ортофенантролиновый тест**

Ортофенантролиновый тест определяет качество и количество растворимых фибрин-мономерных комплексов в плазме крови. При этом плазма центрифугируется 20 мин при обороте 4000 в минуту и тромбоциты осаждаются.

Раствор 0,78 % ортофенантролина смешивается с равным количеством исследуемой плазмы на предметном стекле и при смешивании определяется время появления в первых хлопьев в виде снегопада. Анализ проводится в течение 2 мин.

Полученное время в секундах при помощи калибровочной кривой перерасчитывается в значение растворимых фибрин-мономерных комплексов.

В норме первые хлопья регистрируются через 120 с. Если первые хлопья появляются в короткое время, в плазме крови имеется большое значение растворимых фибрин-мономерных комплексов. Этот тест является достоверным по отношению к этаноловой и протаминасульфатной пробе.

## **2.5. Исследование пунктата костного мозга**

При рождении красный костный мозг находится во всех костях, но в дальнейшем уменьшается и у детей 5 лет начинается замещение жировой тканью. У взрослых красный костный мозг сохраняется в

плоских костях, в основном в грудине, костях таза, позвонках, ребрах.

Стерральная пункция производится в грудине, хотя она также доступна для аспирации из рукояток подвздошных костей, пяточных костей у новорожденных.

***Показания к стеральной пункции:***

1. Тяжелые анемии.
2. Гематоонкологические заболевания – острые и хронические лейкозы.
3. Миелодиспластический синдром.
4. Лейкемоидные реакции.
5. Болезни Гоше, Нимана-Пика.
6. Висцеральный лейшманиоз.
7. Метастазы злокачественных опухолей в костный мозг.

***Противопоказания к стеральной пункции тоже имеются:***

1. Тяжелые патологии гемостаза.
2. У пожилых людей при тяжелых заболеваниях внутренних органов.
3. Заболевания кожи на месте предполагаемой пункции.
4. При отказе больного от пункции.
5. При декомпенсированных заболеваниях внутренних органов.

Костный мозг получают при пункции губчатых костей, в основном при стеральной пункции грудины или пункции крыла подвздошных костей. Пункция проводится методом Аринкина с использованием иглы Кассирского. Игла Кассирского имеет щиток-ограничитель, который устанавливается на требуемую длину в зависимости от выраженности подкожного жирового слоя. Игла Кассирского должна быть одноразовой, сухой и стерильной. Для получения костного мозга накладывают 10 или 20 мл шприц в иглу Кассирского.

Для качественного и достаточного получения костного мозга делают пункцию по середине рукоятки или верхней части тела грудины. Для пункции грудины больной должен находиться в

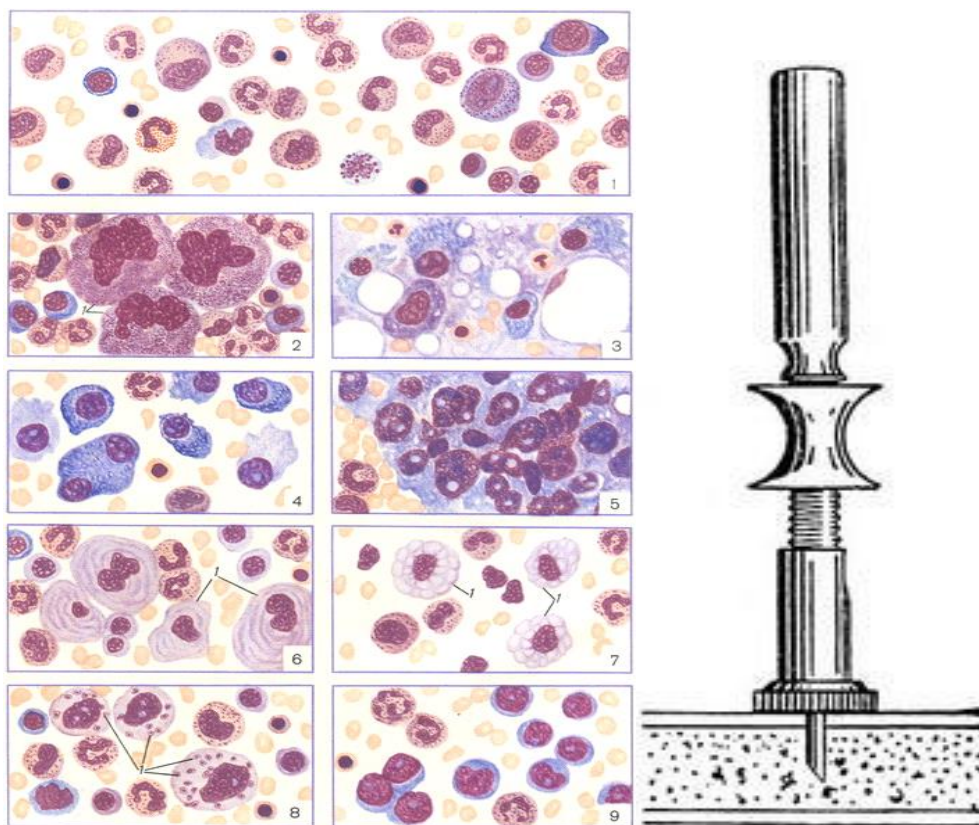
лежачем состоянии на спине. При пункции крыла подвздошных костей больной должен находиться в лежачем состоянии на животе.

### **Техника пункции.**

После определения места пункции производят дезинфекцию 70% спиртом и 5% йодом на спиртной основе. Для обезболивания рекомендуется использовать 2% раствор новокаина 2 мл. При этом при помощи иглы делают прокол кожу и подкожной клетчатки с образованием “лимонной корочки”, а в дальнейшем делают обезболивание надкостницы.

Перед пункцией необходимо правильно оценить толщину подкожной жировой клетчатки и примерно определить глубину прокола. После этого с помощью винтовой нарезки устанавливается предохранитель-ограничитель на необходимую длину. Чтобы костная ткань не проникла в иглу во время прокола перед пункцией вставляется мандрен в иглу. Иглу перпендикулярно ставят к средней линии грудины (рис. 2.8) и резким движением производят пункцию грудины. При этом необходимо ощутить снижение сопротивления в момент попадания в полость грудины. Когда кость пронизана игла Кассирского вертикально фиксируется.

Если игла не фиксируется и находится в подвижном состоянии, не вынимая иглу дальше продолжается прокол в полость кости. Если имеются метастазы рака в костную ткань и костный мозг, при миеломной болезни, гнойного процесса в костях, костная ткань бывает разрушена и игла Кассирского легко входит в кость без сопротивления и не фиксируется.



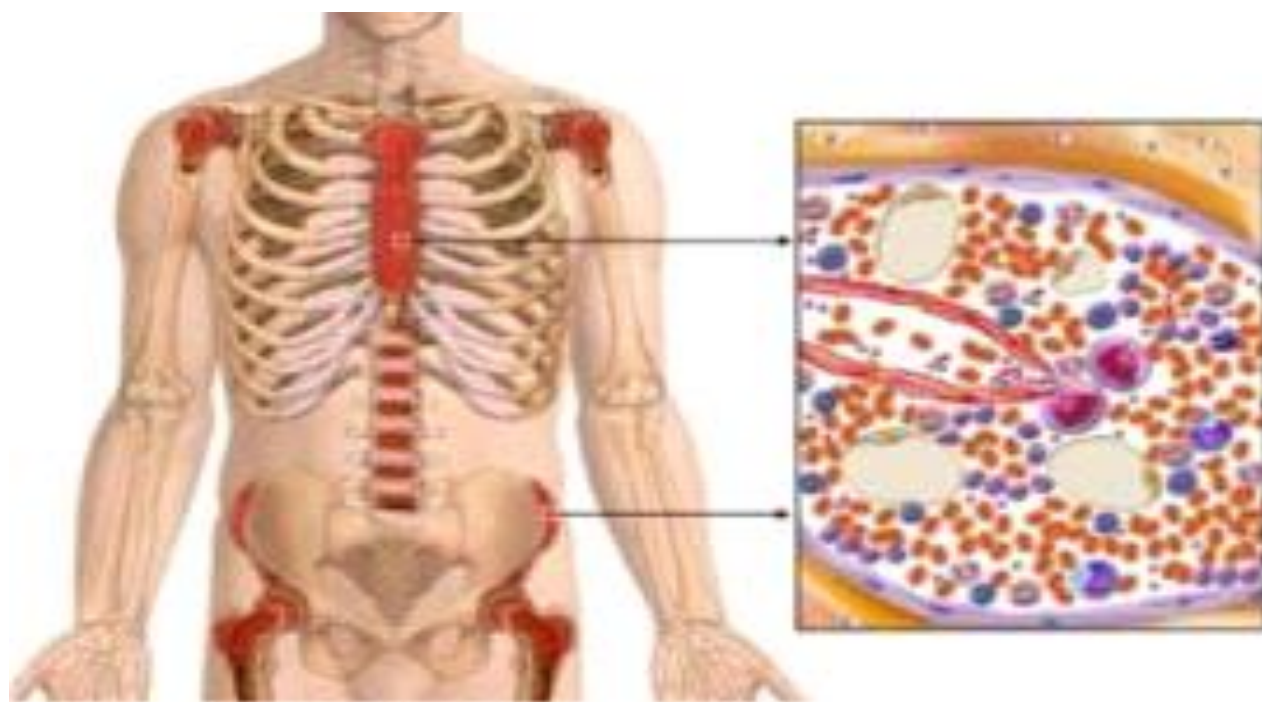
**Рис. 2.8. Миелограмма.**

После введения иглы Кассирского в полость костного мозга, убирают мандрен с полости иглы и устанавливают шприц. В дальнейшем оттягиванием поршня шприца отсасывают 0,5 - 1 мл костного мозга. Если делается забор большого количества пунктата костного мозга, возможно смешивание периферической крови. Если не происходит забор костного мозга, необходимо перевести иглу в разные положения. Несколькими отсосами производят забор пунктата костного мозга.

После пункции иглу вместе со шприцем удаляют из кости и место пункции обрабатывают 70% спиртовой смесью. Пунктат костного мозга переносят на предметное стекло и быстро готовится несколько тонких мазков, чтобы не свернулся костный мозг.

Огромную роль в диагностике патологии костного мозга имеет приготовление тонкого мазка из пунктата. В препарате костного мозга клетки расположены по отдельности, структура цитоплазмы и ядра, включения хорошо распознаются (рис. 2.9).

При гипо-, апластических анемиях в мазках костного мозга содержатся мало клеток и редко клетки могут отсутствовать. При этих патологиях получить костный мозг крайне трудно, иногда делаются несколько проколов для получения материала исследования. Желательно получить достаточно клинического материала для получения качественных мазков.



**Рис. 2.9. Мазок костного мозга.**

## **2.6. Статистическая обработка материала**

Статистическая обработка собранного клинического материала производилась с помощью применения специальных программ статистической обработки на компьютере Pentium IV, при котором были сделаны расчет среднеарифметической величины ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), существующей стандартной ошибки ( $m$ ) и частота относительных величин (%). При статистической достоверности полученных данных для сравнения средних величин использовался критерий достоверности Стьюдента. Статистически достоверными считалось уровень  $p < 0,5$ . Вместе с этим были взяты на учет статистическая обработка клинических признаков и лабораторных результатов исследований.

### **Глава III. Характеристика геморрагического синдрома у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени**

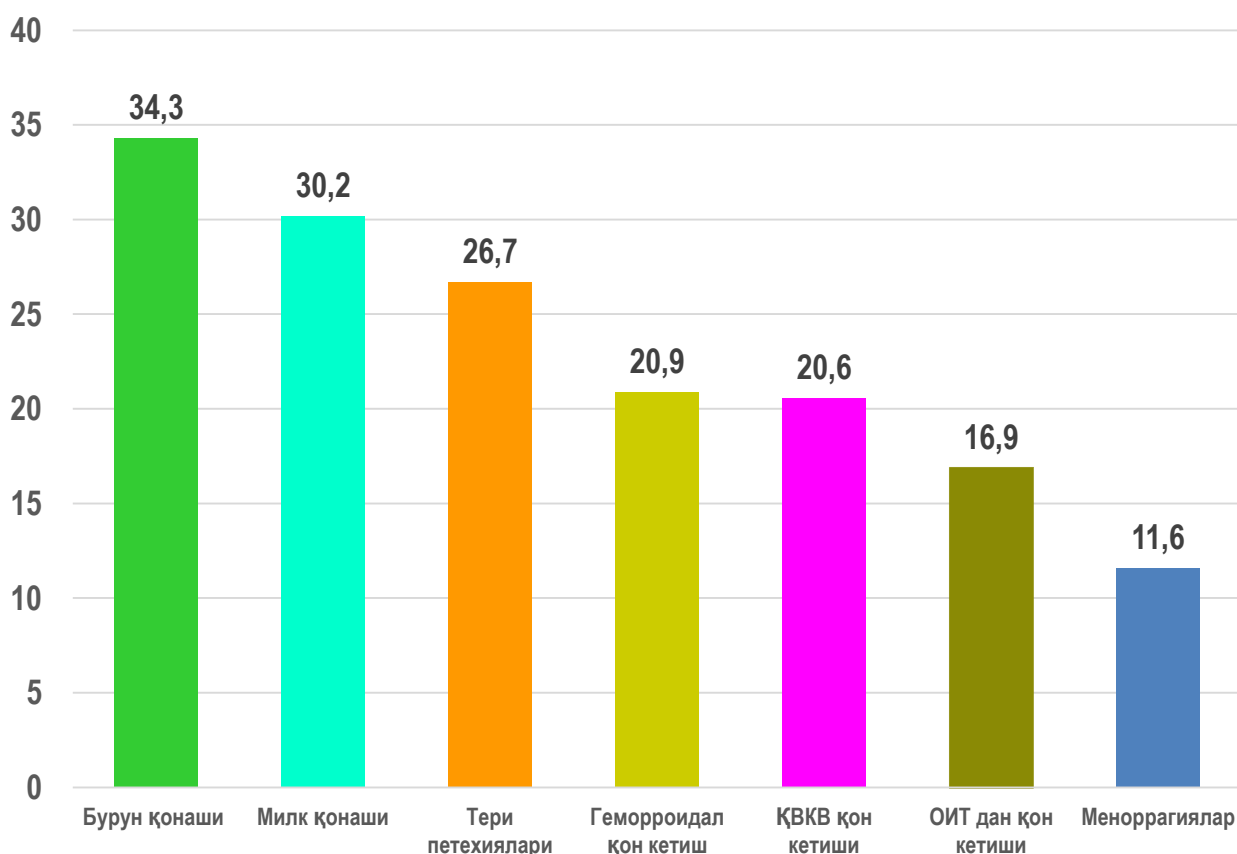
Были обследованы больные с циррозом печени HBV, HBV+HDV, HCV этиологии, пациенты с хроническими вирусными гепатитами В и С в стадии умеренной активности течения.

Больные с циррозом печени по классификации степени тяжести цирроза относились классу В по Чайлду–Пью, в стадии декомпенсации.

Для определения типа геморрагического синдрома были изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания, объективные данные больных. Жалобы больных были подразделены на следующие типы: анемический синдром, сидеропения, симптомы фуникулярного миелоза, желтушный синдром, геморрагический синдром и симптомы печеночной недостаточности. Для выявления геморрагического синдрома кроме жалоб особое внимание обращали на объективные данные и анамнез болезни: кровоточивость десен, носовые кровотечения, меноррагии, кровотечения из варикозно–расширенных вен пищевода, появления кожных геморрагий.

У обследованных нами больных наблюдались характерные признаки кровоточивости: носовые кровотечения встречались у 59 (34,3%) больных, десневые кровотечения у 52 (30,2%), кожные петехии у 46 (26,7%), геморроидальные кровотечения у 36 (20,9%), кровотечения из ВРВ пищевода у 35 (20,4%), кровотечения из желудочно–кишечного тракта (ЖКТ) у 29 (16,9%) и меноррагии у 20 (11,6%) больных (рис. 3.1).

Геморрагический синдром в разных группах встречался с большим колебанием. Анализ клинических проявлений кровоточивости по данным анамнеза показал, что жалобы пациентов при обследовании были весьма разнообразными.



**Рис. 3.1. Симптомы кровоточивости у больных ХВГ и ЦП**

Геморрагический синдром был более выражен в 1 и 2 группах. В 1 группе симптомы кровоточивости встречались у 19 (63,3%) больных. Из них носовые кровотечения были у 17 (56,7%), десневые кровотечения у 17 (56,7%), кожные петехии у 13 (43,3%), геморроидальные кровотечения у 12 (40,0%), кровотечения из ВРВП у 12 (40,0%), кровотечения из ЖКТ у 10 (33,3%) и меноррагии у 8 (26,7%) больных.

Во 2 группе частота встречаемости геморрагического синдрома была самой высокой и наблюдалась у 14 (70,0%) больных. Носовые кровотечения встречались у 12 (60,0%), десневые кровотечения у 13 (65,0%), кожные петехии у 11 (55,0%), геморроидальные кровотечения у 8 (40,0%), кровотечения из ВРВП у 9 (45,0%), кровотечения из ЖКТ у 7 (35,0%) и меноррагии у 5 (25,0%) больных.

Перечень основных жалоб кровоточивости, предъявляемых пациентами их частота в разных клинических группах приведены в таблице 3.1.

**Таблица 3.1**

**Структура синдрома кровоточивости у больных с ХВГ и ЦП**

Виды кровоточивости	Группы обследованных									
	1 группа (n=30)		2 группа (n=20)		3 группа (n=30)		4 группа (n=32)		5 группа (n=30)	
Носовые кровотечения	17	56,7	12	60,0	16	53,3	2	6,3	2	6,7
Десневые кровотечения	17	56,7	13	65,0	13	43,3	1	3,1	1	3,3
Кожные петехии	13	43,3	11	55,0	12	40,0	2	6,3	1	3,3
Геморроидальные кровотечения	12	40,0	8	40,0	10	33,3	0	0	0	0
Кровотечения из ВРВП	12	40,0	9	45,0	9	30,0	0	0	0	0
Кровотечения из ЖКТ	10	33,3	7	35,0	7	23,3	0	0	0	0
Меноррагии	8	26,7	5	25,0	4	13,3	0	0	0	0

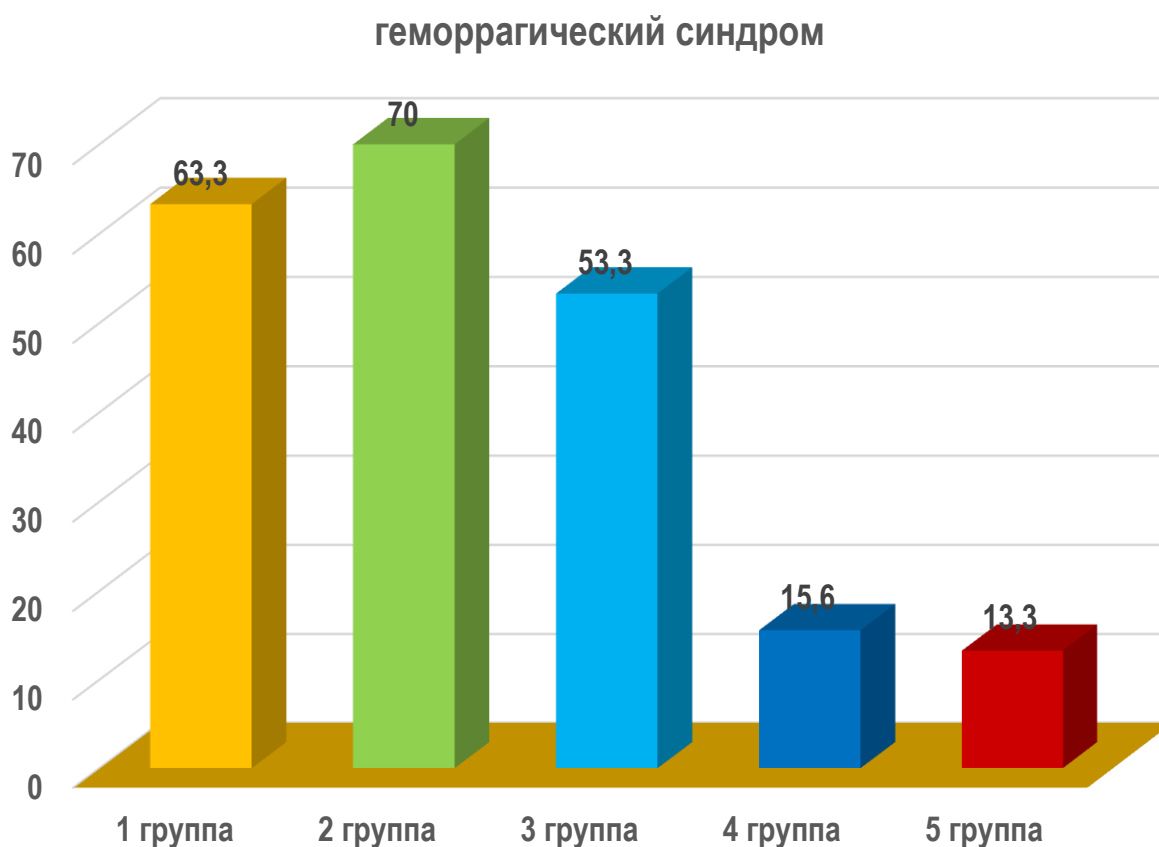
Как видно из таблицы, в 3 группе симптомы кровоточивости встречались у 16 (53,3%) больных. Так, носовые кровотечения наблюдались у 16 (53,3%), десневые кровотечения у 13 (43,3%), кожные петехии у 12 (40,0%), геморроидальные кровотечения у 10 (33,3%), кровотечения из ВРВП у 9 (30,0%), кровотечения из ЖКТ у 7 (23,3%) и меноррагии у 4 (13,3%) больных.

4 и 5 группу составляли больные с хроническим вирусным гепатитом В и С умеренной активности, где геморрагический синдром был не выражен. В IV группе больных с хроническим вирусным гепа-



титом В геморрагический синдром встречался у 5 (15,6%) больных: носовые кровотечения встречались у 2 (12,5%) больных, кожные петехии у 2 (12,5%) больных, десневые кровотечения у 1 (3,1%) больного. У больных 5 группы при хронических гепатитах HCV этиологии геморрагический синдром был диагностирован 4 (13,3%) больных и из них носовые кровотечения встречались у 2 (6,7%) больных, у 1 (3,3%) больного десневые кровотечения и кожные петехии у 1 (3,3%) больного.

Как видно из приведенных выше данных, геморрагический синдром был выражен при циррозе печени HBV и HBV+HDV этиологии (рис. 3.2).



**Рис.3.2. Встречаемость геморрагического синдрома в разных группах**

При циррозе печени HBV этиологии этот показатель составил 63,3%, а при циррозе печени HBV+HDV этиологии 70,0%. При циррозе печени HCV этиологии симптомы кровоточивости наблюдались у 53,3% больных. Так, при хронических вирусных гепатитах В и

С умеренной активности геморрагический синдром встречался в 15,6% и 13,3% соответственно.

Исследование системы гемостаза у обследованных больных позволило определить следующую структуру заболеваемости геморрагическими диатезами у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (табл. 3.2.)

**Таблица 3.2**

**Нозологическая структура приобретенных геморрагических диатезов у больных с ХДЗП**

Группы	Приобретенные коагулопатии		Приобретенные тромбоцитопении		Приобретенные тромбоцитопатии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 группа (n=30)	19	63,3	11	36,7	26	86,7
2 группа (n=20)	13	65,0	9	45,0	16	80,0
3 группа (n=30)	15	50,0	16	53,3	21	70,0
4 группа (n=32)	2	6,3	1	3,1	15	46,9
5 группа (n=30)	1	3,3	2	6,7	13	43,3
<b>Всего, n=142</b>	<b>50</b>	<b>35,2</b>	<b>39</b>	<b>27,5</b>	<b>91</b>	<b>64,1</b>

У больных с ХГВ у 15 (46,9%) больных диагностирована приобретенная тромбоцитопатия, а у 1 (3,1%) больного тромбоцитопения и у 2 (6,3%) больных приобретенная коагулопатия. У больных с ХГС у 13 (43,3%) больных диагностирована приобретенная тромбоцитопатия, а у 1 (3,3%) больного приобретенная коагулопатия и у 2 (6,7%) больных тромбоцитопения.

## Глава IV.4.1. Патология тромбоцитов у больных хроническими

### диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии.

Тромбоцитам отводится ведущая роль в механизмах первичного гемостаза и участие в первой фазе свертывания крови. По последним данным свертывание крови происходит в трёх фазах: активация процесса, усиление и генерализация коагуляционного процесса. С самого начала первой фазы свертывания крови происходит активация тромбоцитов и неактивных факторов свертывания крови. Тромбоциты активируют тромбин, который в свою очередь стимулирует их агрегацию. Во второй фазе благодаря гликопротеиновому комплексу Ib тромбоцитов происходит активация V и IX факторов. Особенно важным является участие кровяных пластинок в третьем периоде свертывания крови; на поверхности активированных тромбоцитов формируется протромбиназный комплекс, который стимулирует образование большого количества тромбина, что в свою очередь образует фибрин от фибриногена, активирует фактор XIII, который образует нерастворимый тромб. Кроме того, тромбоциты выделяя ретрактозим вызывают ретракцию кровяного сгустка и завершают процесс свертывания крови.

Для исследования сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза был проведен общий анализ периферической крови с подсчетом тромбоцитов, изучена адгезивная, агрегационная функции тромбоцитов и дана их морфологическая характеристика. При исследовании периферической крови было выявлено, что в основных группах с циррозом печени имеется умеренная тромбоцитопения. Анализ показал, что средние значения тромбоцитов у больных 1 группы составило  $148 \pm 25,8 \times 10^9/\text{л}$ , у пациентов 2 группы количество тромбоцитов было  $146 \pm 32,9 \times 10^9/\text{л}$ , а в 3 группе больных количество тромбоцитов было значительно снижено и составило  $135 \pm 33,5 \times 10^9/\text{л}$ . Эти данные достоверно отличались от показателей контрольной группы, равный  $222 \pm 21,21 \times 10^9/\text{л}$ .

Исследования показали, что в значительной степени причиной тромбоцитопении в 1, 2 и 3 группах являлась панцитопе-

ния, обусловленная явлениями гиперспленизма при циррозе печени вирусной этиологии. Подтверждением этого является снижение количества эритроцитов и лейкоцитов. Как известно, при гиперспленизме происходит задержка и разрушение форменных элементов крови – эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в гипертрофированной селезенке.

Показатели красной части крови у больных характеризовались умеренным снижением количества эритроцитов в 1 и 2 группах,  $2,98 \pm 0,16 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $2,83 \pm 0,21 \times 10^{12}/\text{л}$  соответственно, что оказалось достоверно сниженным по сравнению с контрольной группой. Количество эритроцитов в 3 группе составило  $3,07 \pm 0,34 \times 10^{12}/\text{л}$ , тогда как в контрольной группе количество эритроцитов было  $4,22 \pm 0,37 \times 10^{12}/\text{л}$ . Анемия тяжелой степени у пациентов с ЦП больше диагностирована у больных с кровотечениями из варикозно – расширенных вен пищевода в анамнезе болезни.

Ещё одним показателем, подтверждающим гиперспленизм при циррозе печени, является снижение количества лейкоцитов. Так, у больных 1 группы количество лейкоцитов в среднем составляло  $3,54 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$ , во 2 группе  $3,49 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ , что достоверно ниже, чем в контроле. В 3 группе этот показатель был  $3,66 \pm 0,36 \times 10^9/\text{л}$ , а у больных контрольной группы количество лейкоцитов составило  $5,95 \pm 1,01 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 4.1).

**Таблица 4.1**

**Показатели периферической крови у больных ЦП**

Группы	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$
Контрольная группа (n=20)	$222 \pm 21,21$	$4,22 \pm 0,37$	$5,95 \pm 1,01$
1 группа (n=30)	$148 \pm 25,8^*$	$2,98 \pm 0,16^{**}$	$3,54 \pm 0,32^*$

2 группа (n=20)	146±32,9	2,83±0,21**	3,49±0,19*
3 группа (n=30)	135±33,5*	3,07±0,34*	3,66±0,36*

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –P<0,05, \*\* –P<0,01)

Как видно из вышеприведенной таблицы, при циррозе печени вирусной этиологии имеется достоверная по отношению к контрольной группе тромбоцитопения, эритроцитопения и лейкопения. Можно считать, что причиной этих изменений является в основном гиперспленизм.

Результаты изучения показателей периферической крови больных с хроническими вирусными гепатитами HBV– (IV группа) и HCV– (V группа) этиологии показало, что количество тромбоцитов в этих группах было в пределах нормы, что составляло  $216 \pm 29,6 \times 10^9/\text{л}$  и  $187 \pm 32,9 \times 10^9/\text{л}$  соответственно.

Достоверные различия с количеством тромбоцитов в контрольной группе не было ( $222 \pm 21,21 \times 10^9/\text{л}$ ). Количество эритроцитов в этих группах было незначительно снижено, чем в контрольной группе:  $3,47 \pm 0,53 \times 10^{12}/\text{л}$  и  $3,46 \pm 0,35 \times 10^{12}/\text{л}$  соответственно, а в контрольной группе количество эритроцитов было равно  $4,22 \pm 0,37 \times 10^{12}/\text{л}$ . Аналогичная картина наблюдалась при исследовании количества лейкоцитов, у больных 4 и 5 групп они были в пределах нормальных значений  $6,06 \pm 1,99 \times 10^9/\text{л}$  и  $5,48 \pm 1,17 \times 10^9/\text{л}$ , соответственно (табл.4.2).

Таблица 4.2

## Показатели периферической крови у больных ХВГ

Группы	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$
Контрольная (n=20)	222 $\pm$ 21,21	4,22 $\pm$ 0,37	5,95 $\pm$ 1,28
4 группа (n=32)	216 $\pm$ 22,8	3,47 $\pm$ 0,53	6,06 $\pm$ 1,99
5 группа (n=30)	187 $\pm$ 32,9	3,46 $\pm$ 0,35	5,48 $\pm$ 1,17

Примечание: – различия относительно данных контрольной группы незначимы ( $P > 0,05$ )

Изучение тромбоцитарных индексов гемограммы, производимой на гематологическом анализаторе, показало, что у больных ЦП имеются значительные нарушения среднего объема тромбоцитов (MPV), ширины распределения (анизоцитоз) тромбоцитов по их объему (PDV) и тромбокрит (PCT).

Показатели среднего объема тромбоцитов (MPV) у больных 1 группы в среднем составляли 13,27 $\pm$ 1,17 фл, во 2 группе больных этот показатель был 13,56 $\pm$ 0,70 фл. У больных 3 группы этот показатель был в пределах 10,52 $\pm$  0,76 фл. Средний объем тромбоцитов (MPV) у лиц контрольной группы составил 8,25 $\pm$ 0,64 фл. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что при циррозах печени вирусной этиологии достоверно увеличивается средний объем тромбоцитов, что, в свою очередь, свидетельствует о преобладании в крови молодых форм тромбоцитов в ответ на укорочение их продолжительности жизни.

Показатель PDV у больных 1 группы в среднем составлял  $29,30 \pm 1,21\%$ , во 2 группе больных этот показатель был  $30,57 \pm 0,82\%$ , в 3 группе был  $22,91 \pm 0,92\%$ . Ширина распределения тромбоцитов по их объему в контрольной группе составила  $13,45 \pm 0,51\%$ . Это показывает, что при циррозах печени наблюдается достоверное увеличение ширины распределения тромбоцитов по их объему, что свидетельствует о выраженном анизоцитозе тромбоцитов (табл.4.3).

**Таблица 4.3**

**Тромбоцитарные индексы гематологического анализатора у больных ЦП**

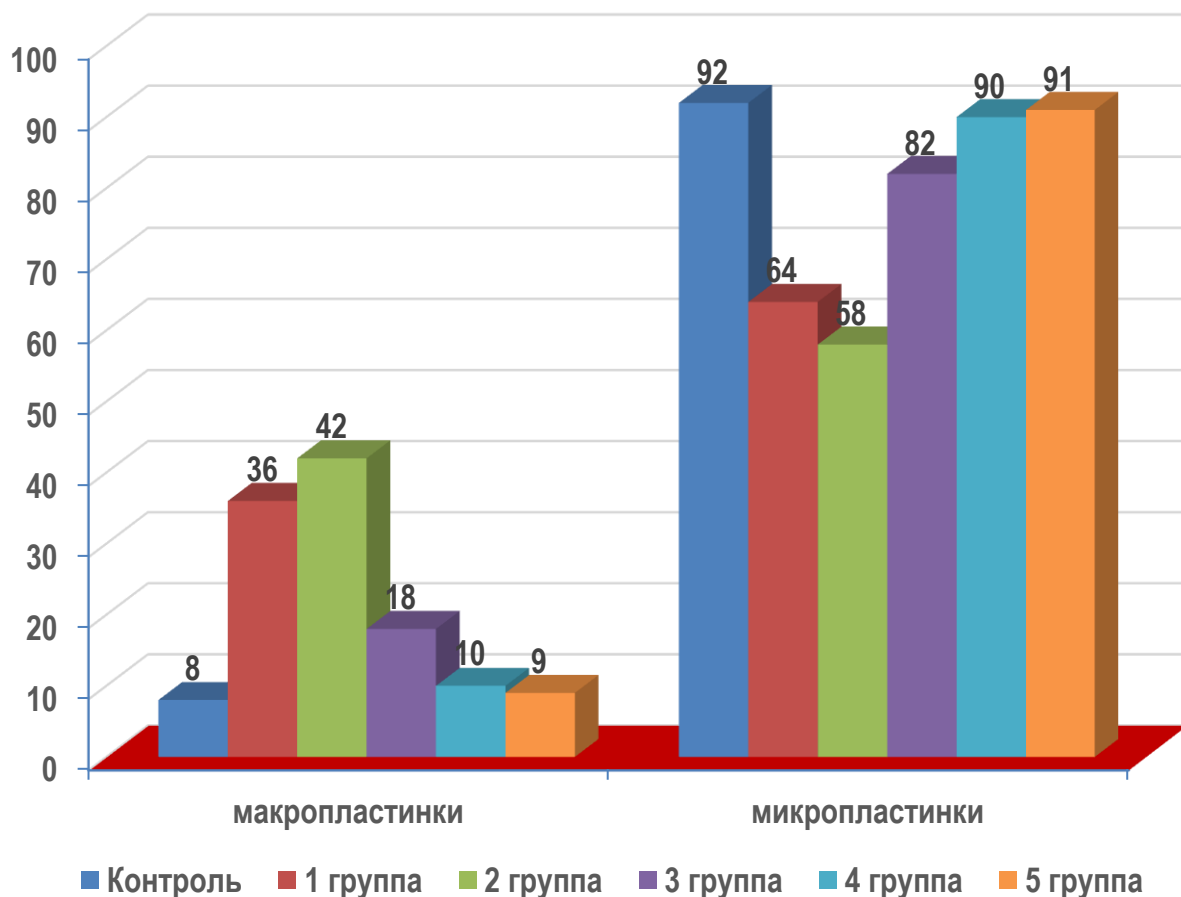
Показатели гемостаза	MPV, фл	PDV, %	PCT, %
Контрольная (n=20)	$8,25 \pm 0,64$	$13,45 \pm 0,51$	$0,28 \pm 0,01$
1 группа (n=30)	$13,27 \pm 1,17^{**}$ *	$29,30 \pm 1,21^{**}$ *	$0,10 \pm 0,008^{**}$ *
2 группа (n=20)	$13,57 \pm 0,70^{**}$ *	$30,57 \pm 0,82^{**}$ *	$0,10 \pm 0,008^{**}$ *
3 группа (n=30)	$10,52 \pm 0,76^*$	$22,91 \pm 0,92^{**}$ *	$0,08 \pm 0,008^{**}$ *

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –  $P < 0,05$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ )

При изучении тромбокриты (PCT) было установлено, что он также достоверно снижался при циррозах печени вирусной этиологии, особенно при ЦП HCV этиологии. Так, в 1 группе PCT был  $0,10 \pm 0,008\%$ , во 2 группе  $0,10 \pm 0,008\%$  и у больных 3 группы  $0,08 \pm 0,008\%$ . Показатель тромбокриты в контрольной группе был  $0,28 \pm 0,01\%$ . Данные результаты исследования PCT свидетельствуют о снижении количества тромбоцитов в группах с циррозом печени вирусной этиологии.

При изучении морфологических особенностей тромбоцитов было обнаружено, что при циррозах печени увеличено количество макропластинок тромбоцитов. В контрольной группе макропластинки

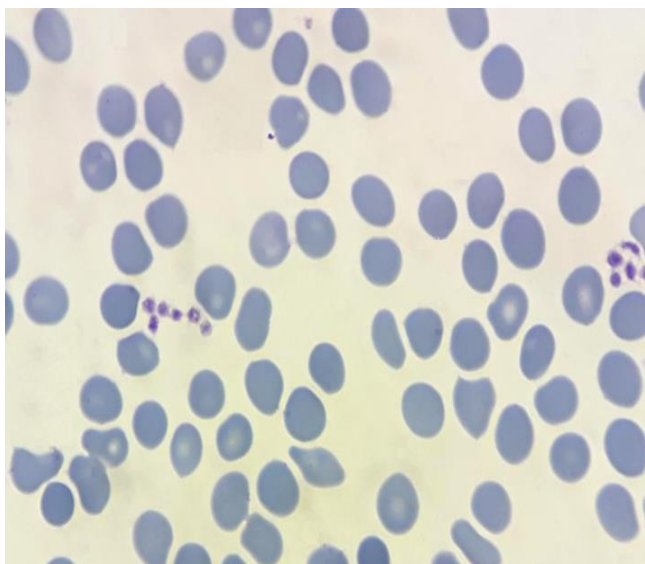
составили 8%. В 1 группе макропластинки были  $36 \pm 4,8\%$ , во 2 группе  $42 \pm 5,8\%$ , в 3 группе  $18 \pm 2,2\%$  (рис. 4.1, 4.2).



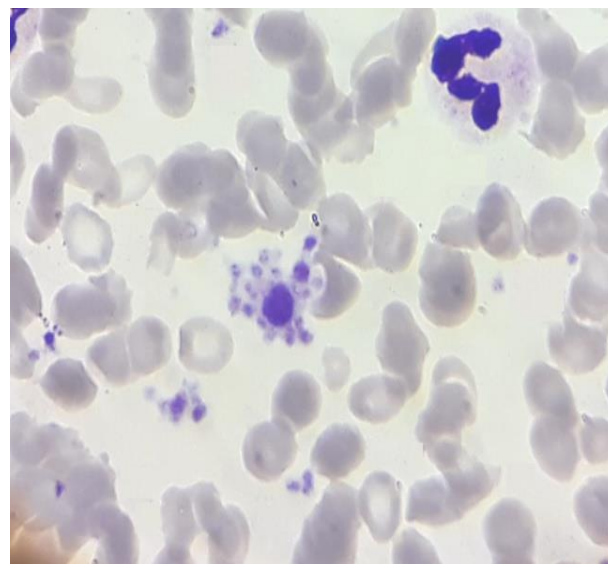
**Рис. 4.1. Анизоцитоз тромбоцитов**

При изучении морфологических особенностей тромбоцитов было выявлено, что при циррозах печени вирусной этиологии преобладают пластики тромбоцитов с отсутствием или уменьшением грануломера. Так, в 1 группе тромбоциты с грануломером составили  $58,74 \pm 5,21\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $21,83 \pm 1,54\%$  и тромбоциты без грануломера  $19,43 \pm 1,96\%$ . Во 2 группе тромбоциты с грануломером составили  $53,32 \pm 4,32\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $25,12 \pm 1,68\%$  и тромбоциты без грануломера  $21,56 \pm 1,02\%$ . В 3 группе тромбоциты с грануломером составили  $66,17 \pm 3,70\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $17,29 \pm 1,67\%$  и тромбоциты без грануломера  $16,54 \pm 1,88\%$ .

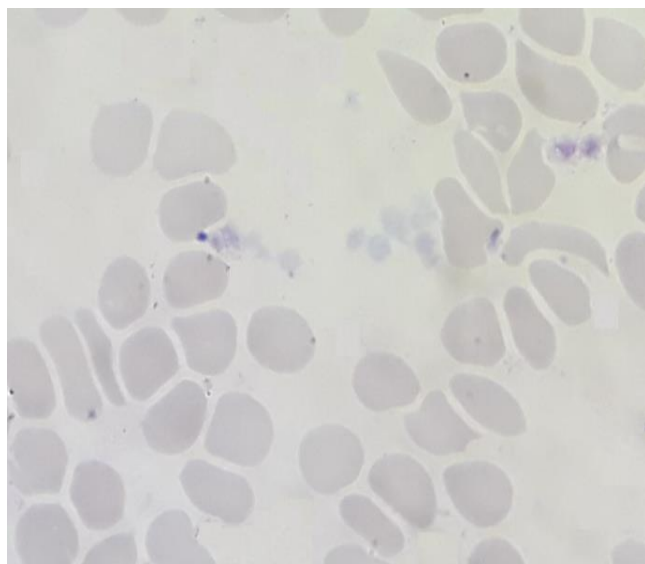




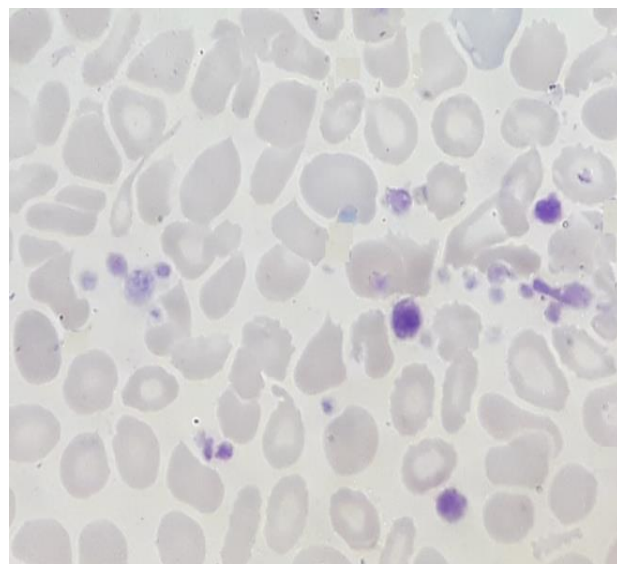
Нормальные тромбоциты



Макропластинка тромбоцита



Тромбоциты без грануломеров



Анизоцитоз тромбоцитов

#### Рис. 4.2. Морфологические особенности тромбоцитов

В контрольной группе тромбоциты с грануломером составили  $95,15 \pm 2,32\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $3,21 \pm 0,34\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $1,64 \pm 0,08\%$ . Как видно, в таблице 4.4, все вышеперечисленные показатели значительно отличаются от аналогичных показателей контрольной группы.

Таблица 4.4

## Морфология тромбоцитов у больных ЦП

Показатели гемостаза	Пластинки с грануломером, %	Пластинки с уменьшением грануломера, %	Тромбоциты без грануломера, %
Контрольная группа (n=20)	95,15±2,32	3,21±0,34	1,64±0,08
1 группа (n=30)	58,74±5,21***	21,83±1,54***	19,43±1,96***
2 группа (n=20)	53,32±4,32***	25,12±1,68***	21,56±1,02***
3 группа (n=30)	66,17±3,70***	17,29±1,67***	16,54±1,88***

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –  $P < 0,05$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ )

В таблицах 4.5 и 4.6 приведено морфологическое описание тромбоцитов у пациентов с хроническими гепатитами вирусной этиологии. Было выявлено, что средний объем тромбоцитов (MPV) у пациентов 4 и 5 групп был в пределах нормальных значений:  $8,52 \pm 0,62$  фл и  $7,95 \pm 0,66$  фл. Средний объем тромбоцитов у пациентов контрольной группы составлял  $8,25 \pm 0,64$  фл, достоверных различий между группами не наблюдалось.

Показатель PDV у больных 4 и 5 групп составило:  $29,30 \pm 1,21\%$  и  $30,57 \pm 0,82\%$  соответственно, тогда как ширина распределения тромбоцитов по их объему в контрольной группе составила  $13,45 \pm 0,51\%$ . Это показывает, что при хронических вирусных гепатитах увеличивается ширина распределения тромбоцитов по их объему, которая приводит к выраженному анизоцитозу тромбоцитов (табл. 4.5).

У больных 4 и 5 групп тромбоцитрит также достоверно отличался от значений здоровых лиц и составил  $0,18 \pm 0,01\%$  и  $0,20 \pm 0,01\%$  соот-

ветственно. Показатель тромбокрита в контрольной группе был  $0,28 \pm 0,008\%$ .

**Таблица 4.5**

**Тромбоцитарные индексы гематологического анализатора у больных ХВГ**

Показатели гемостаза	MPV, фл	PDV, %	PCT, %
Контрольная(n=20)	$8,25 \pm 0,64$	$13,45 \pm 0,51$	$0,28 \pm 0,008$
4 группа(n=32)	$8,52 \pm 0,62$	$29,30 \pm 1,21^{***}$	$0,18 \pm 0,01^{***}$
5 группа (n=30)	$7,95 \pm 0,66$	$30,57 \pm 0,82^{***}$	$0,20 \pm 0,01^{***}$

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –  $P < 0,05$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ )

При хронических гепатитах нарушений морфологии тромбоцитов не было выявлено. В 4 группе тромбоциты с грануломером составили  $85,72 \pm 2,78\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $8,44 \pm 0,90\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $5,84 \pm 0,69\%$ . В 5 группе тромбоциты с грануломером составили  $87,59 \pm 2,66\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $7,19 \pm 0,68\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $5,22 \pm 0,82\%$ . В контрольной группе тромбоциты с грануломером составили  $95,15 \pm 2,32\%$ , пластинки с уменьшением грануломера  $3,21 \pm 0,34\%$  и тромбоциты без грануломера составили  $1,64 \pm 0,08\%$  (табл.4.6).

Таблица 4.6

**Морфология тромбоцитов у больных ХВГ**

<b>Показатели гемостаза</b>	<b>Пластинки с грануломером, %</b>	<b>Пластинки с уменьшением грануломера, %</b>	<b>Тромбоциты без грануломера, %</b>
Контрол. группа (n=20)	95,15±2,32	3,21±0,34	1,64±0,08
4 группа, ХВГ В (n=32)	85,72±2,78*	8,44±0,90***	5,84±0,69***
5 группа, ХВГ С (n=30)	87,59±2,66*	7,19±0,68***	5,22±0,82***

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –P<0,05, \*\*\* –P<0,001)

Таким образом, проведенные гематологические и цитоморфологические исследования тромбоцитов у больных циррозами печени и хроническими гепатитами вирусной этиологии показали значительные нарушения количества клеток крови и морфологии тромбоцитов при циррозах печени и невыраженные изменения при хронических гепатитах.

#### **4.2. Нарушение кроветворения у больных циррозом печени вирусной этиологии**

Для определения причинно–следственных связей тромбоцитопении и поражения костного мозга при циррозах печени вирусной этиологии сделан расширенный цитологический анализ миелограммы у 15 больных ЦП НВV этиологии и у 14 больных ЦП НСV этиологии.

В 1 группе с ЦП НВV этиологии процентное содержание тромбоцит отшнуровывающих мегакариоцитов было 17,9±2,1%, тромбоцит содержащих мегакариоцитов 19,5±1,9%, недейтельных мегакариоцитов 32,2±1,5% и голоядерных мегакариоцитов 30,4±1,3%. В 3 группе с ЦП НСV этиологии содержание тромбоцит отшнуровывающих мегакариоцитов мало отличалось от показателей 1 группы и со-

ставило  $16,6 \pm 0,5\%$ , тромбоцит содержащих мегакариоцитов  $17,8 \pm 0,6\%$ , недействительных мегакариоцитов  $34,4 \pm 0,9\%$  иголядерных мегакариоцитов  $31,2 \pm 0,8\%$ .

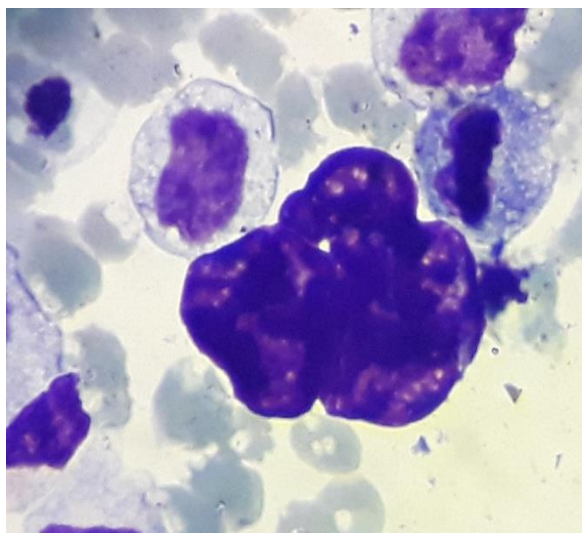
Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга показал, что в группах с циррозом печени вирусной этиологии в костном мозге преобладали голядерные и недействительные мегакариоциты, а количество тромбоцитсодержащих мегакариоцитов и мегакариоцитов с отшнуровкой тромбоцитов почти в 2 раза было снижено. Эти данные свидетельствуют о выраженной депрессии этого ростка и значительном нарушении выработки тромбоцитов в костном мозге у больных с ЦП вирусной этиологии (табл. 4.7, рис. 4.3).

**Таблица 4.7**

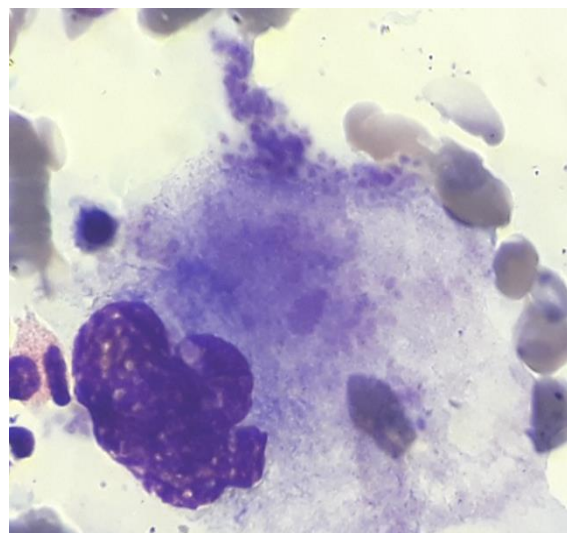
**Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга**

Мегакариоциты	Контрольная группа	1 группа, ЦП НВУ (n=15)	3 группа, ЦП НСВ (n=14)
Мегакариоциты с отшнуровкой тромбоцитов, %	$30,3 \pm 1,7$	$17,9 \pm 2,1^{**}$ *	$16,6 \pm 0,5^{**}$ *
Тромбоцитсодержащие мегакариоциты, %	$33,3 \pm 1,8$	$19,5 \pm 1,9^{**}$ *	$17,8 \pm 0,6^{**}$ *
Недействительные мегакариоциты, %	$24,1 \pm 1,6$	$32,2 \pm 1,5^{**}$	$34,4 \pm 0,9^{**}$ *
Голядерные мегакариоциты, %	$12,3 \pm 1,1$	$30,4 \pm 1,3^{**}$ *	$31,2 \pm 0,8^{**}$ *

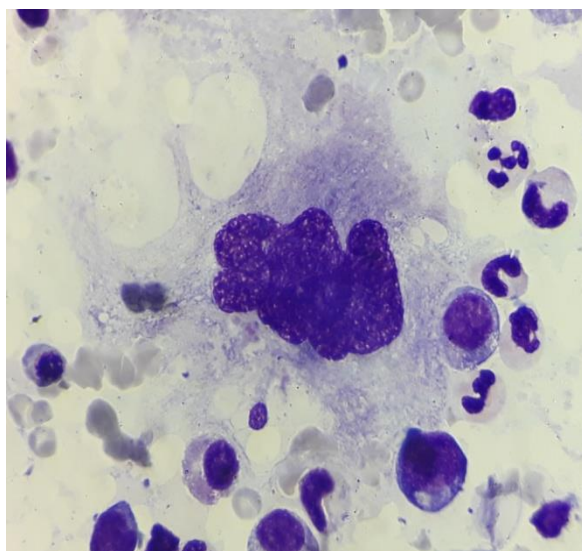
Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\*\*) –  $P < 0,001$ )



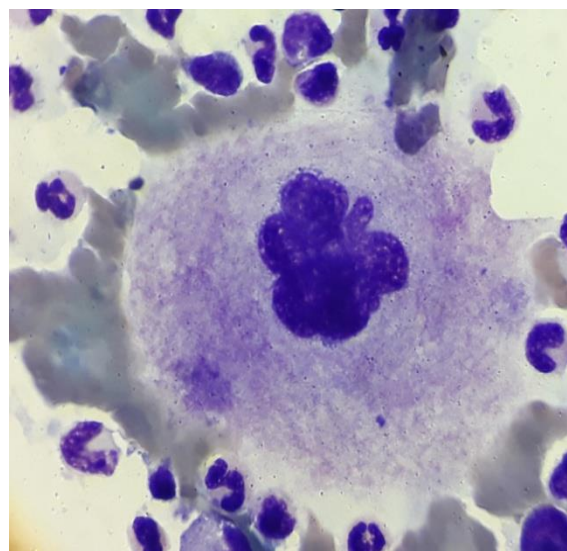
Голоядерные мегакариоциты



Мегакариоциты с отшнуровкой



Недеятельные мегакариоциты



Тромбоцитсодержащие  
Мегакариоциты

**Рис. 4.3. Типы мегакариоцитов**

Показатели миелограммы различных групп цирроза печени вирусной этиологии приведены в таблице 4.8. Как видно из таблицы, имелись заметные изменения по сравнению с контролем в показателях миелограммы 1 и 3 групп. В 1 и 3 группах в красном костном мозге отмечалось выраженное увеличение числа незрелых предшественников эритроцитов – общее число эритроидных клеток почти на 16,7% и 18,9% соответственно превышало показатели контроля.

При этом было увеличено число полихроматофильных нормоцитов с задержкой созревания на этом этапе и нарушением созревания

ния эритроидных клеток на стадии полихроматофильных нормоцитов. Это указывало на то, что происходило выраженное торможение созревания эритроидных клеток на стадии полихроматофильных нормоцитов (табл. 4.8).

При изучении лейкоцитарного ряда костного мозга было выявлено, что в 1 группе общее число нейтрофильных гранулоцитов было уменьшено и было ниже контрольной группы на 6,39%. При этом особенно значительно уменьшалось количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, которые соответственно оказались ниже на 6,43% и 3,78% ниже от контрольных цифр.

**Таблица 4.8**

**Цитологический анализ красного ростка костного мозга  
больных с  
циррозом печени вирусной этиологии**

Клетки костного мозга	Контрольная (n=15)	1 группа (n=15)	3 группа (n=14)
Все эритроидные клетки, %	23,22±2,2	39,9±3,7***	42,1±2,7***
Эритробласты, %	1,43±0,23	2,70±0,24***	2,81±0,28***
Пронормоциты, %	1,77±0,12	3,72±0,31***	3,24±0,34***
Базофильные нормоци- ты, %	4,73±0,48	4,25±0,22**	4,42±0,65***
Полихроматофильные нормоциты, %	9,25±0,81	22,65±0,41***	24,22±0,38***
Оксифильные нормоци- ты, %	6,04±0,33	6,58±0,36	7,41±0,12
Индекс созревания	0,66±0,007	0,66±0,003	0,63±0,002***

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\*\*) – P<0,001)

В таблице 4.9 можно увидеть, что у больных 3 группы общее количество нейтрофильных гранулоцитов также было снижено на 13,6% от показателей контрольной группы. При этом, также как и в 1 группе значительно уменьшалось количество палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, которые соответственно были ниже на 7,4% и 4,2% от контрольных цифр.

**Таблица 4.9**

**Лейкоцитарный ряд костного мозга больных с циррозом печени вирусной этиологии**

Клетки	Контрольная группа (n=15)	1 группа (n=15)	3 группа (n=14)
Бласты, %	1,55±0,12	1,51±0,09	1,34±0,11
Все нейтрофилы, %	54,86±0,30	43,47±3,1**	39,29±4,4**
Промиелоциты, %	3,87±0,16	3,26±0,11**	3,22±0,14**
Миелоциты, %	10,53±0,19	9,65±0,15**	8,58±0,17***
Метамиелоциты, %	14,05±0,88	14,36±0,97	12,29±0,65
Палочкоядерные, %	16,88±0,27	10,45±1,5***	9,85±1,2***
Сегментоядерные, %	9,53±0,21	5,75±2,3***	5,35±0,31***
Индекс созревания	0,93±0,008	0,50±0,005** *	0,58±0,009** *
Эозинофильные клетки, %	1,52±0,19	1,13±0,12	1,50±1,7
Базофильные клетки, %	0,53±0,07	0,42±0,08	0,37±0,6
Лимфоциты, %	10,30±0,29	6,30±0,16***	7,44±1,5***



Моноциты, %	6,02±0,18	5,19±0,54	5,77±0,46
Плазматические клетки, %	0,57±0,11	0,39±0,11	0,62±0,14
Ретикулярные клетки, %	1,43±0,26	1,69±0,32	1,57±0,24

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ )

Вышеизложенное дает основание предположить, что при циррозе печени имеет место не только нарушение процесса созревания эритроидных клеток, но и в значительной мере страдает нейтрофильный гранулоцитопоз, что проявляется в виде торможения дифференцировки клеток нейтрофильного ряда. Следует отметить, что в этот срок количественные показатели лимфоцитов, моноцитов, эозинофильных и базофильных гранулоцитов достоверно не отличались от контрольных цифр. На мазках красного костного мозга часто выявлялись крупные макрофаги, в цитоплазме которых находились остатки деструктивных клеток. Ретикулярные клетки встречались относительно редко, и среднее их число достоверно не отличалось от контроля.

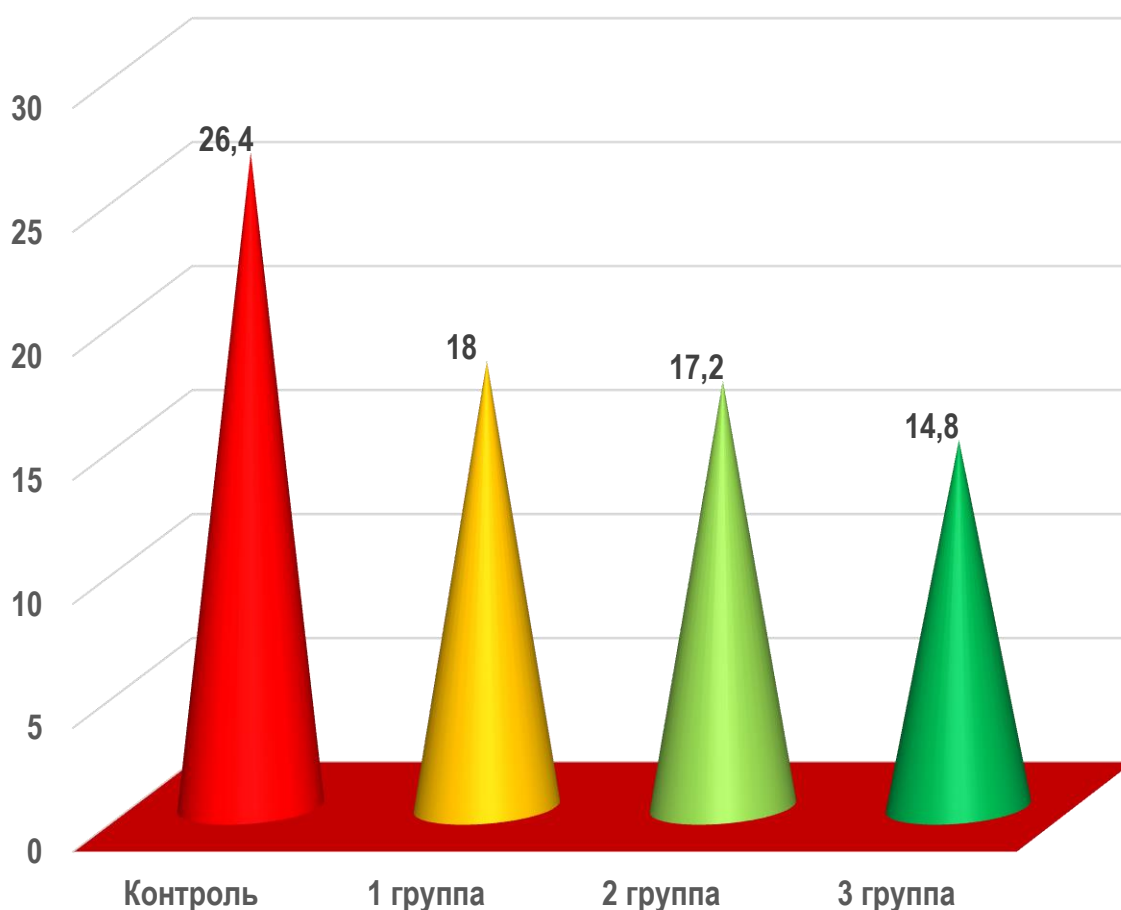
Следует отметить, что в ответ на задержку дифференцировки гранулоцитов наблюдалось компенсаторное увеличение количества митозов клеток гранулоцитарного ростка, которое почти на 30% превышало контрольные данные. Число эозинофильных и базофильных гранулоцитов оставалось без достоверных изменений.

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что цирроз печени вирусной этиологии сопровождался существенными изменениями процесса гемоцитопоза в красном костном мозге. Прежде всего, следует отметить выраженную депрессию мегакариоцитарного ростка и значительное нарушение выработки тромбоцитов в костном мозге, гиперплазию эритроидных клеток костного мозга, задержку процесса дифференцировки этих клеток на уровне полихроматофильных нормобластов, а также нарушением процесса дифференцировки нейтрофильного гранулоцитопоза.

### 4.3. Особенности функции тромбоцитов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии

Изучение функциональных свойств тромбоцитов показало, что у пациентов основных групп в отличие от контрольной группы имеется отчётливое уменьшение адгезивной и агрегационной функции тромбоцитов.

При изучении адгезии тромбоцитов было выявлено достоверное снижение данного показателя во всех трех группах с циррозом печени вирусной этиологии. Было выявлено, что адгезия тромбоцитов в 1 группе была  $17,95 \pm 2,0\%*$ , во 2 группе  $17,23 \pm 1,7\%*$ , в 3 группе  $14,77 \pm 1,1\%**$ , тогда как показатель адгезивной способности тромбоцитов контрольной группы составил  $26,35 \pm 3,2\%$  (рис. 4.4).



**Рис.4.4. Адгезия тромбоцитов у больных с ЦП вирусной этиологии**

Изучение агрегационных свойств тромбоцитов проводилось в двух разведениях гемолизат–агрегационного теста: первое разведение  $10^{-2}$  (ГАТ  $10^{-2}$ ) и второе разведение  $10^{-6}$  (ГАТ  $10^{-6}$ ). Имелись сильные нарушения агрегационных свойств тромбоцитов в двух разведениях, где было выявлено достоверное снижение агрегационной функции тромбоцитов в 1, 2 и 3 группах с циррозом печени вирусной этиологии. Так, в 1 группе время агрегации в первом и втором разведениях оказалось удлинённым, что свидетельствовало о преобладании гипокоагуляции и составило  $112,2 \pm 10,3^{***}$  с. и  $138,0 \pm 8,7^{***}$  с. соответственно. Во 2 группе ГАТ  $10^{-2}$  был  $108,4 \pm 9,7^{***}$  с., ГАТ  $10^{-6}$  составил  $131,1 \pm 12,6^{***}$  с. В 3 группе по показателям ГАТ также имелись изменения в сторону гипокоагуляции:  $98,9 \pm 8,3^{***}$  с., ГАТ  $10^{-6}$  составил  $131,2 \pm 11,6^{***}$  с. В контрольной группе эти показатели были следующие: ГАТ  $10^{-2}$   $15,5 \pm 0,8$  с. и ГАТ  $10^{-6}$   $32,8 \pm 1,4$  с.

Вышеизложенное, свидетельствует о том, что время агрегации тромбоцитов в группах больных циррозом печени вирусной этиологии, оказалось достоверно удлинённым по сравнению с контрольной группой.

К параметрам, характеризующим тромбоцитарное звено гемостаза, относятся также исследование ретракции кровяного сгустка. Определение ретракционной способности тромбоцитов показало, что изначально показатели у пациентов 1, 2 и 3 групп были повышены, что доказывало наличие гипокоагуляции. Удлинение времени ретракции тромбоцитов от  $0,46 \pm 0,02$  с и до  $0,52 \pm 0,02$  с основной групп, в отношении от значений  $0,32 \pm 0,02$  с. контрольной группы были достоверными (табл. 4.10).

Таблица 4.10

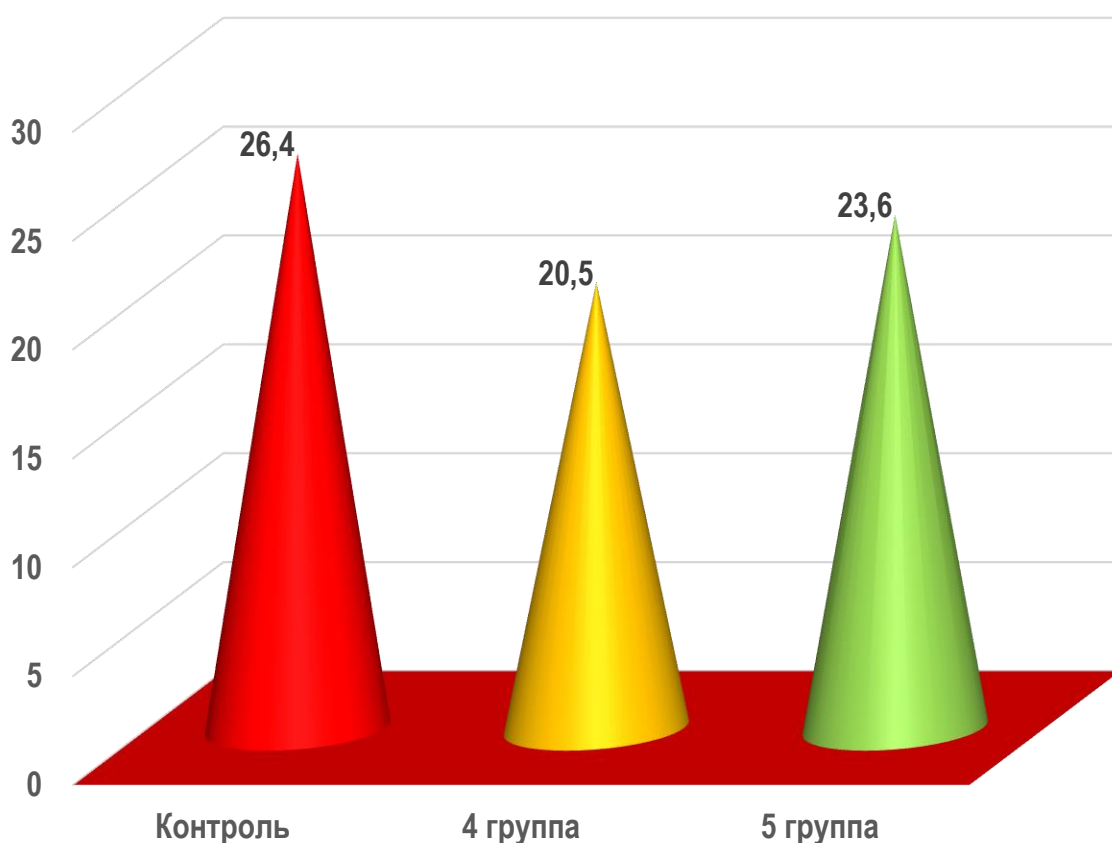
## Состояние тромбоцитарного гемостаза у больных ЦП

Показатели гемостаза	ГАТ $10^{-2}$ , сек	ГАТ $10^{-6}$ , сек	Ретракция
Контрольная группа (n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
1 группа (n=30)	112,2±10,3***	138,0±8,7***	0,50±0,01***
2 группа (n=20)	108,4±9,7***	131,1±12,6***	0,52±0,02***
3 группа (n=30)	98,9±8,3***	131,2±11,6***	0,47±0,02*

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –  $P < 0,05$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ )

Таким образом, у больных ЦП вирусной этиологии развивается приобретенная тромбоцитопатия, которая характеризуется снижением адгезивных свойств тромбоцитов на 10–26%, увеличением времени ретракции кровяного сгустка на 47–62% и в еще более значительной степени нарушением агрегационных свойств тромбоцитов в 4–7 раз. При циррозах печени вирусной этиологии наблюдаются выраженные нарушения функциональных свойств тромбоцитов.

Изучение показателей адгезивной способности тромбоцитов у больных хроническими вирусными гепатитами В и С этиологии показало, что они мало отличались от данных контрольной группы, что составило 20,52±2,0%, 23,60±1,7% и 26,35±3,2% соответственно.



**Рис.4.5. Адгезия тромбоцитов у больных с ХВГ**

Вместе с тем, изучение в этих группах агрегации тромбоцитов с помощью ГАТ выявило значительные изменения в сторону гипокоагуляции. В 4 группе больных с ХВГ показатель ГАТ  $10^{-2}$  был равен  $37,6 \pm 2,7$  с, в 5 группе  $35,4 \pm 2,2$  с. Показатели ГАТ  $10^{-6}$  4 и 5 групп были  $73,9 \pm 8,9$  с и  $62,3 \pm 5,8$  с соответственно. Эти результаты достоверно отличались от показателей контрольной группы: ГАТ  $10^{-2}$   $15,5 \pm 0,8$  с и ГАТ  $10^{-6}$   $32,8 \pm 1,4$  с. Полученные нами данные свидетельствовали о том, что у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии были выявлены выраженное снижение агрегационных свойств тромбоцитов в двух разведениях, которые были смещены в сторону гипокоагуляции по отношению к контрольной группе (табл. 4.11).

Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии также было выявлено смещение агрегационной способности тромбоцитов в сторону гипокоагуляции по сравнению с контрольной группой (табл. 4.11).

**Таблица 4.11**

### Состояние тромбоцитарного гемостаза у больных ХВГ

Показатели гемостаза	ГАТ 10 <sup>-2</sup> , с	ГАТ 10 <sup>-6</sup> , с	Ретракция
Контрольная группа(n=20)	15,5±0,8	32,8±1,4	0,32±0,02
IV группа(n=32)	37,6±2,7***	73,9±8,9***	0,38±0,02*
V группа(n=30)	35,4±2,2***	62,3±5,8***	0,40±0,02**

Примечание: \* – различия относительно данных контрольной группы значимы (\* –P<0,05, \*\* –P<0,01, \*\*\* –P<0,001)

Таким образом, у больных хроническими гепатитами приобретенная тромбоцитопатия выявлялась, только в виде снижения агрегационных свойств тромбоцитов.

Для изучения сравнительной эффективности лечения приобретенных тромбоцитопатий при ЦП вирусной этиологии проведены исследования в двух группах больных. Первую группу составили 30 больных с ЦП вирусной этиологии, получавшие комбинированную терапию приобретенных тромбоцитопатий с аденозинтрифосфорной кислотой:

1. АТФ 10 мг 1,0 внутримышечно 10 дней.
2. Этамзилат 12,5% 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней.
3. Магне В6 таблетки 100/10 мг по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней per os.

Вторую группу составили 30 больных с ЦП вирусной этиологии, которым была назначена комбинированная терапия тромбоцитопатии с применением Аденозина:

1. Аденозин 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней.
2. Этамзилат 12,5% 2,0 внутримышечно 1 раз в день 10 дней.
3. Магне В6 таблетки 100/10 мг по 1 таблетке 3 раза в день 10 дней per os.

Препарат «Аденозин» является раствором для внутримышечной инъекции, который произведен в Индии (Claris Injectables Limited). Действующее вещество аденозин. Форма выпуска: раствор для инъекций 3 мг/мл; по 2 мл раствора в стеклянном флаконе. Состав: каждый мл препарата содержит активное вещество аденозин 3 мг; вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций. Фармакологические свойства: эндогенное биологически активное вещество, принимает участие в различных процессах в организме. Возникновение многих эффектов Аденозина связано с активацией аденозиновых рецепторов. Начало действия немедленное. Фармакокинетика: метаболизм быстрый, путем дезаминирования, прежде всего до инозина.

В сроки, предусмотренными схемой лечения, терапия приобретенной тромбоцитопатии Аденозином у больных с циррозом печени вирусной этиологии позволяла добиться существенного улучшения показателей гемостаза, чем применение АТФ. Так, если стартовое значение адгезии тромбоцитов составляло  $18,5 \pm 2,3\%$ , то к пятому дню лечения АТФ он был равен  $19,6 \pm 2,5\%$ , в срок 10 дней  $21,2 \pm 3,2\%$ .

Наиболее впечатляющие результаты коррекции гемастазиологических показателей при приобретенной тромбоцитопатии у больных с циррозом печени вирусной этиологии продемонстрировало результаты применения Аденозина. Уже к первому контрольному сроку на 5-й день лечения все показатели давали столь выраженный прирост, какого не удавалось продемонстрировать при лечении АТФ. Так, адгезия в этот срок увеличивалась с  $18,2 \pm 2,1\%$  (на начало лечения) до  $22,1 \pm 3,2\%$ . К завершению курса лечения оно выросло ещё – до  $28,2 \pm 2,6$  мкмоль/л (табл. 4.12).

Таблица 4.12

**Адгезия тромбоцитов при лечении приобретенной тромбоцитопатии, %**

Показатели	Сроки исследования		
	До лечения	5 дней	10 дней
АТФ (n=20)	18,5±2,3	19,6±2,5	21,2±3,2
Аденозин (n=20)	18,2±2,1	22,1±3,2	28,2±2,6**

Примечание: \* – различия относительно данных исходного уровня значимы (\*\* –P<0,01)

Время агрегации в разведении  $10^{-2}$  ГАТ перед использованием препарата АТФ было 113,6±8,2, к 5–му дню лечения этот показатель был укорочен до 96,3±8,3 с, а к 10 дню до 70,5±5,0 с. Агрегационная способность тромбоцитов в разведении  $10^{-6}$  к 5–му дню лечения снизилась со стартовых 129,3±9,6 с до 103,1±8,4 с, а к 10 дню уменьшен до 82,9±4,1 с.

Эффективность при применении препарата Аденозин была выше, в отличие от применения препарата АТФ. (табл. 4.13).

Таблица 4.13

**Динамика агрегационных свойств тромбоцитов при лечении приобретенной тромбоцитопатии**

Показатели		Сроки исследования		
		До лечения	5 дней	10 дней
АТФ (n=20)	ГАТ $10^{-2}$	113,6±8,2	96,3±8,3	70,5±5,0***
	ГАТ	129,3±9,6	103,1±8,4*	82,9±4,1***



	$10^{-6}$			
Аденозин (n=20)	ГАТ $10^{-2}$	112,7±9,5	68,5±5,2***^^	17,4±2,2***^^ ^
	ГАТ $10^{-6}$	138,3±6,1	76,9±4,3***^^	36,9±1,8***^^ ^

Примечание: \* – различия относительно исходных данных значимы (\* – $P<0,05$ , \*\*\* – $P<0,001$ ), ^ – различия относительно данных группы АТФ значимы (^ – $P<0,01$ , ^^ – $P<0,001$ )

До лечения препаратом Аденозин время агрегации в разведении  $10^{-2}$  ГАТ было 112,7±9,5 с, в 5 день лечения агрегация снизилась до 68,5±5,2 с и к 10–му дню лечения до 17,4±2,2 с. Агрегационная способность тромбоцитов в разведении  $10^{-6}$  на 5 день лечения снизился с 138,3±6,1 с до 76,9±4,3с, в 10 день до 36,9±1,8с

Как видно из приведенных выше данных таблиц 4.12 и 4.13, лечение Аденозином было намного эффективнее по сравнению с препаратом АТФ. Исследованные свойства тромбоцитов, как адгезия и агрегация при приобретенной тромбоцитопатии нормализовалась уже на 10 день применения Аденозина, тогда как использование АТФ на этот срок привело только лишь к улучшению исследуемых показателей.

## Глава V. 5.1. Нарушение коагуляционного гемостаза у больных с циррозом печени вирусной этиологии

При циррозе печени нарушается белковосинтетическая функция печени наблюдается уменьшение концентрации в крови факторов свертывания крови белковой природы, что обычно происходит глубоко поражении печени и сочетается с гипоальбуминемией. Так как гепатодепрессивный синдром проявляется снижением уровня плазменных белков, нами были изучены концентрация в крови общего белка и белковых фракций.

Определение количества общего белка и альбумина показало, что в 1 группе общий белок сыворотки крови был  $60,0 \pm 1,9$  г/л, а количество альбумина  $27,1 \pm 2,9$  г/л, во 2 группе общий белок  $59,4 \pm 1,3$  г/л и альбумин  $26,5 \pm 2,8$  г/л, в 3 группе количество общего белка  $61,1 \pm 1,0$  г/л и альбумина  $27,2 \pm 2,2$  г/л, а в контрольной группе общий белок  $72,5 \pm 5,0$  г/л, альбумин  $43,1 \pm 4,2$  г/л (табл. 5.1).

**Таблица 5.1**

**Белковообразовательная функция печени при ЦП**

Группы исследования	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л
Контрольная группа (n=20)	$72,5 \pm 5,0$	$43,1 \pm 4,2$
1 группа (n=30)	$60,0 \pm 1,9^*$	$27,1 \pm 2,9^{**}$
2 группа (n=20)	$59,4 \pm 1,3^*$	$26,5 \pm 2,8^{**}$
3 группа (n=30)	$61,1 \pm 1,0^*$	$27,2 \pm 2,2^{***}$

Примечание: \* – различия относительно исходных данных значимы (\* –  $P < 0,05$ , \*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ )

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных с циррозом печени в стадии декомпенсации во всех

трех группах отмечается равнозначное достоверное по сравнению с контрольной группой нарушение синтеза альбумина.

Нарушение выработки альбумина гепатоцитами приводило к развитию гипоальбуминемии и диспротеинемии. Гипоальбуминемия приводит к развитию отёков и образованию асцита при повышении давления крови в системе воротной вены.

Таким образом, у больных с циррозом печени в стадии декомпенсации наблюдается значительное нарушение синтетической функции печени, что проявляется снижением выработки альбумина и общего белка крови. Исследования показали, что в 1, 2 и 3 группах пластическая функция печени нарушена. Исходя из этого, можно предположить, что у больных с циррозом печени будет нарушена выработка следующих белковых факторов свертывания крови: I, II, VII, VIII, IX, X, XI, XIII.

Коагуляционный гемостаз является каскадом реакций, где участвуют плазменные факторы свертывания крови. Процесс образования тромба условно делится на 3 фазы:

I фаза– образование протромбиназы. Для оценки первой фазы свертывания крови были исследованы время свертывания крови (ВСК) по методу Моравица и активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).

II фаза– образование тромбина. Для характеристики второй фазы свертывания крови были произведены исследование протромбинового времени (ПВ), международного нормализованного отношения (МНО) и протромбинового индекса (ПТИ).

III фаза– образование фибрина. Для характеристики третьей фазы свертывания крови были определены количество фибриногена, тромбинового времени (ТВ).

Для оценки первой фазы свертывания крови были исследованы время свертывания крови по Моравицу и АЧТВ (табл. 5.2).

Таблица 5.2

## Оценка первой фазы свертывания крови при ЦП

Группы	ВСК начало, сек	ВСК конец, сек	АЧТВ, сек
Контрольная группа (n=20)	125,30±14,02	248,0±16,16	29,1±3,39
1 группа (n=30)	352,23±20,89***	482,53±30,37***	39,4±3,22*
2 группа(n=20)	372,55±8,0***	488,4±10,7***	41,0±0,51** *
3 группа (n=30)	342,17±28,7***	476,47±28,96***	38,9±1,14**

Примечание: \* – различия относительно исходных данных значимы (\*\* –P<0,01, \*\*\* –P<0,001)

АЧТВ является тестом, определяющий исключительно патологию внутренней системы активации X плазменного фактора в первой фазе свертывания крови. Увеличение АЧТВ указывает на дефицит плазменных факторов XII, XI, IX, VIII и встречается при их значительном уменьшении, что характерно для гипокоагуляции, что было достоверно показано в 1, 2 и 3 группах.

Сильное удлинение времени свертывания крови встречается при выраженной недостаточности плазменных факторов свертывания крови. Время свертывания крови было также значительно удлинено в 1, 2 и 3 группах по отношению к данным контрольной группы.

Как видно из таблицы, у больных с циррозом печени HBV, HBV+HDV и HCV этиологии имелись выраженные нарушения первой фазы плазменного гемостаза.

Для изучения второй фазы плазменного звена гемостаза были определены протромбиновое время, протромбиновый индекс и МНО.

Протромбиновое время определяет патологию первой и второй фазы плазменного гемостаза и связан с активностью факторов VII, V, X и II. Удлинение протромбинового времени свидетельствует о

склонности к гипокоагуляции. Исследования показали значительное смещение системы гемостаза в пользу гипокоагуляции у больных 1, 2 и 3 групп с циррозами печени вирусной этиологии.

Протромбиновый индекс, который характеризует и первую фазу свёртывания крови образования протромбина, и вторую фазу образования тромбина, находился в пределах  $49,5 \pm 3,5\%$ ,  $47,3 \pm 3,2\%$  и  $55,0 \pm 4,3\%$  в 1, 2 и 3 группах соответственно. Это указывало на выраженную гипокоагуляцию (табл. 5.3).

**Таблица 5.3**

**Оценка второй фазы свертывания крови при ЦП**

Группы	ПВ, сек	ПТИ, %	МНО
Контрольная группа (n=20)	$15,5 \pm 1,1$	$95,6 \pm 11,2$	$1,0 \pm 0,09$
I группа (n=30)	$24,7 \pm 1,4^{***}$	$49,5 \pm 3,5^{***}$	$1,9 \pm 0,09^{***}$
II группа (n=20)	$25,2 \pm 1,4^{***}$	$47,3 \pm 3,2^{***}$	$2,0 \pm 0,08^{***}$
III группа (n=30)	$22,7 \pm 1,9^{**}$	$55,0 \pm 4,3^{**}$	$1,7 \pm 0,07^{***}$

Примечание: \* – различия относительно исходных данных значимы (\*\* –  $P < 0,01$ , \*\*\* –  $P < 0,001$ )

Для характеристики третьей фазы свертывания крови были определены количество фибриногена, толерантность плазмы к гепарину, тромботест и тромбиновое время.

Фибриноген–I фактор свертывания крови, стабильный белок–глобулин и синтезируется в основном в печени. Так, изучение фибриногена указывает на чётко выраженную гипокоагуляцию. Об этом свидетельствуют достоверное снижение количества фибриногена в трех группах с ЦП печени вирусной этиологии.

Тромбиновое время показывает временный промежуток, который необходим для появления сгустка фибрина при добавлении к плазме тромбина. Тромбиновое время связан с количеством фибриногена, от активности таких ингибиторов тромбина, как антитромбин III

и гепарин. Тест характеризует и третью фазу свертывания крови, и свойство естественных и патологических антикоагулянтов. Исследование третьей фазы плазменно – коагуляционного звена гемостаза показало, что у пациентов 1, 2 и 3 групп, в отличие от данных контрольной группой имеет место отчётливое удлинение тромбинового времени.

Толерантность плазмы к гепарину характеризует состояние свертывающей системы крови в целом, в то же время является косвенным показателем состояния тромбина. Понижение ТПГ зависит от факторов V, VIII, IX, XII. Было обнаружено отчётливое понижение толерантности плазмы к гепарину у больных 1, 2 и 3 групп по сравнению с контрольной группой.

Тромботест определяется по интенсивности образования фибринового сгустка. III степень характеризуется неполноценностью рыхлого сгустка, IV степень сгусток оформлен и приклеен к стенке пробирки, V степень сгусток заполняет весь объём пробирки. Основная часть показателей тромботеста были III степени у больных циррозами печени.

Показатели фибриногена, тромбинового времени, толерантности плазмы к гепарину и тромботеста приведены в таблице 5.4.

**Таблица 5.4**

**Показатели третьей фазы плазменного гемостаза при ЦП**

Показатели	Фибриноген (мг%)	ТВ (сек)	ТПГ (сек)	ТТ
Контрольная группа (n=20)	290,4±60,5	26,7±1,7	310,0±57,6	4,8 ± 0,41
1 группа(n=30)	155,0±20,0*	37,0±4,2*	518,5±38,7**	3,3±0,47*
2 группа (n=20)	138,0 ±21,3*	37,7±3,2*	502,0±29,3**	3,5±0,63*
3 группа (n=30)	159,0±16,7*	37,7±4,3*	502,0±34,8**	3,4±0,56*

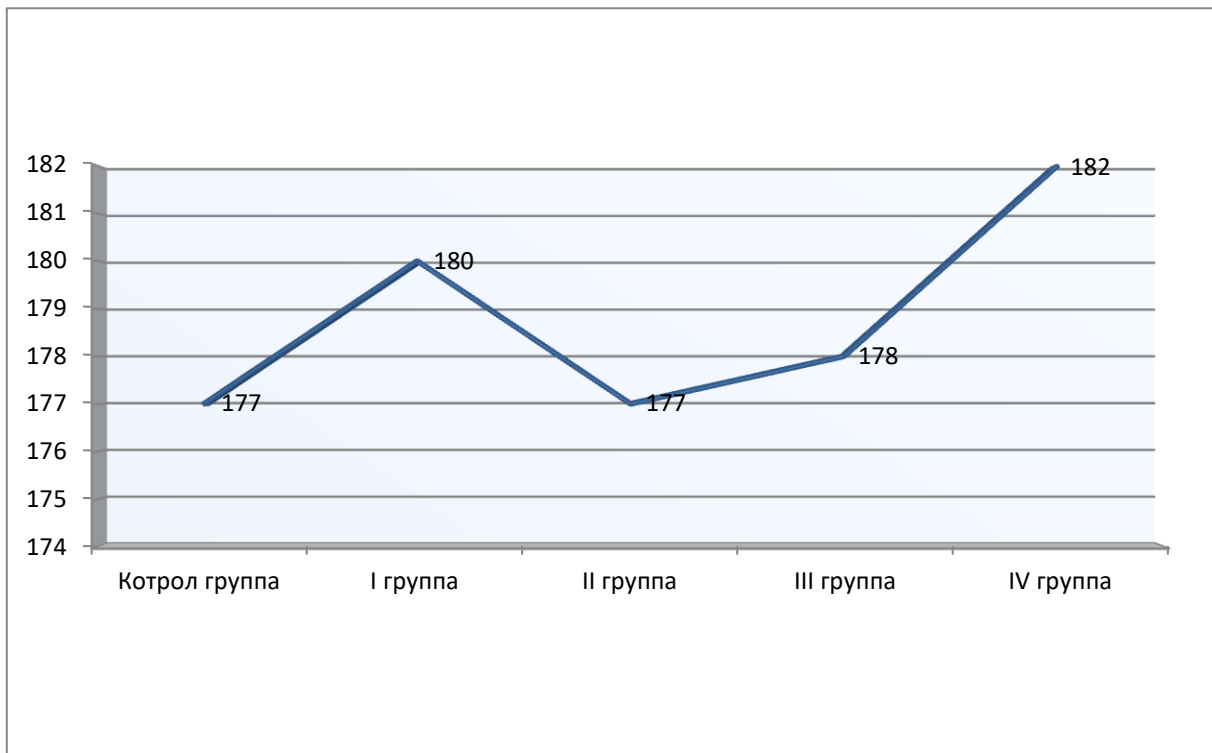
Примечание: \* – различия относительно исходных данных значимы (\* –P<0,05, \*\* –P<0,01)

При исследовании третьей фазы свертывания крови была обнаружена выраженная гипокоагуляция во всех группах с ЦП вирусной этиологии.

Фибринолитическая активность крови является ещё одним тестом, который характеризует состояние плазменно–коагуляционного гемостаза. Появившийся сгусток крови в последующем распадается под действием фибринолитической системы. В данном исследовании показатель фибринолитической активности достоверных различий в группах больных не было (рис. 5.1).

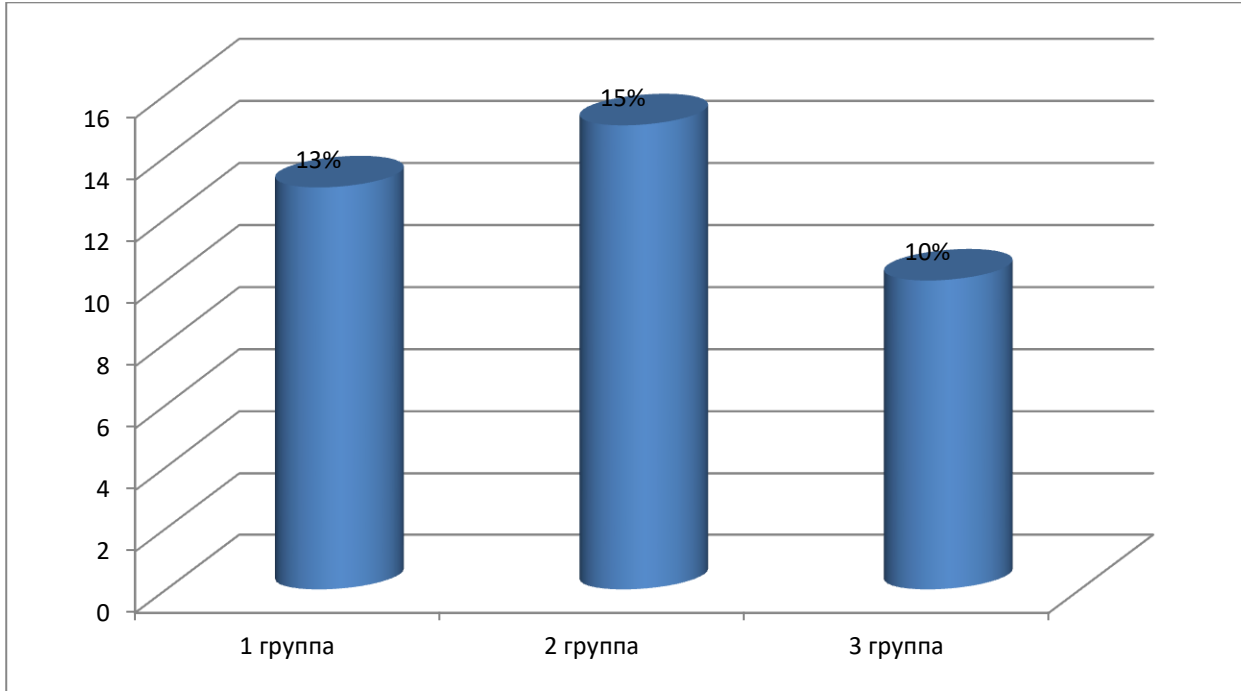
Исследованный нами слабоположительный этаноловый тест был выявлен у 4 (13,33%) пациентов 1 группы, у 3 (15,0%) пациентов 2 группы и у 3 (10,0%) пациентов 3 группы на фоне кровотечений, так как имеется возможность местного внутрисосудистого свёртывания крови, который сопровождается распадом появившегося фибрина (рис. 5.2.).

Таким образом, наше исследование показало на наличие существенных отклонений трех фаз системы плазменно–коагуляционного звена гемостаза у пациентов циррозом печени вирусной этиологии в пользу гипокоагуляционного сдвига. Это проявлялось увеличением активного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, МНО, толерантности плазмы к гепарину и тромбинового времени, времени свертывания крови, уменьшением количества фибриногена, степени тромботеста, протромбинового индекса.



**Рис.5.1.Фибринолитическая активность крови, сек**

Учитывая, что АЧТВ удлиняется при дефиците факторов XII, XI, IX и VIII, можно полагать, что образование этих факторов у больных циррозом печени нарушается.



**Рис.5.2.Положительный этаноловый тест**

**5.2. Нарушение коагуляционного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами вирусной этиологии.**



Изучение протеинообразующей функции печени показало, что общий белок 4 группы составил  $69,59 \pm 3,81$  г/л, количество альбумина было  $37,9 \pm 2,43$  г/л, а в 5 группе количество общего белка составило  $73,84 \pm 6,87$  г/л и концентрация альбумина  $39,39 \pm 4,53$  г/л, а в контрольной группе концентрация общего белка было  $72,58 \pm 5,04$  г/л, количество альбумина  $43,1 \pm 4,20$  г/л. Таким образом, исследования показали, что в группах больных хроническими гепатитами вирусной этиологии пластическая функция печени сохранена (табл.5.5).

**Таблица 5.5**

**Белковообразовательная функция печени при ХВГ**

Группы исследования	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л
Контрольная группа (n=20)	$72,58 \pm 5,40$	$43,1 \pm 4,20$
4 группа (n=32)	$69,59 \pm 3,81$	$37,9 \pm 2,43$
5 группа (n=30)	$73,84 \pm 6,87$	$39,39 \pm 4,53$

Примечание: различия относительно данных контрольной группы не значимы ( $P > 0,05$ )

Для оценки первой фазы свертывания крови были исследованы время свертывания крови по Моравицу и АЧТВ (табл. 5.6).

**Таблица 5.6**

**Оценка первой фазы свертывания крови при ХВГ**

Группы	ВСК начало, сек	ВСК конец, сек	АЧТВ, сек
Контрол. группа (n=20)	$125,30 \pm 14,02$	$248,0 \pm 16,16$	$29,1 \pm 3,39$
4 группа (n=32)	$119,52 \pm 13,79$	$230,33 \pm 15,14$	$28,8 \pm 1,69$
5 группа (n=30)	$116,40 \pm 12,72$	$224,45 \pm 24,47$	$27,8 \pm 1,83$

Примечание: различия относительно данных контрольной группы не значимы ( $P > 0,05$ )

Время свертывания крови 4 и 5 групп достоверно не отличались от данных контрольной группы.

Как видно из таблицы, у больных хроническими вирусными гепатитами В и С показатели первой фазы плазменного гемостаза были в пределах нормы и недостоверно отличались от контрольной группы.

Для изучения второй фазы плазменного звена гемостаза были определены протромбиновое время, протромбиновый индекс и МНО. Исследования протромбинового времени, протромбинового индекса и МНО больных 4 и 5 групп также были близки к показателям контрольной группы (табл. 5.7).

**Таблица 5.7**

**Оценка второй фазы свертывания крови при ХВГ**

Группы	ПВ, сек	ПТИ, %	МНО
Контрол. группа (n=20)	15,5±1,1	95,6±11,29	1,0±0,09
4 группа (n=32)	15,6±1,2	93,57±17,36	1,1±0,14
5 группа (n=30)	15,8±1,4	96,05±13,19	1,2±0,11

Примечание: различия относительно данных контрольной группы не значимы ( $P > 0,05$ )

В 4 и 5 группах показатели фибриногена, тромбиновое время, толерантность плазмы к гепарину и тромботест и были аналогичны данным контрольной группы (табл. 5.8).

**Таблица 5.8****Показатели третьей фазы плазменного гемостаза при ХВГ**

Показатели	Контрольная группа (n=20)	4 группа (n=32)	5 группа (n=30)
Фибриноген, мг%	290,4±60,5	257,0±60,0	241,1±55,50
ТВ, сек	26,7±1,7	28,4±2,5	27,7±1,8
ТПГ, сек	310,0±57,6	335,3±28,4	364,4±40,9
ТТ	4,8±0,41	4,7±0,48	4,6±0,50

Примечание: различия относительно данных контрольной группы не значимы ( $P > 0,05$ )

Таким образом, больные с хроническими вирусными гепатитами В и С не имели отклонений в коагуляционном звене гемостаза.

## ВЫВОДЫ

1. Геморагический синдром у больных циррозом печени в стадии декомпенсации (класс В по Чайлд Пью) проявлялся носовыми кровотечениями у 34,3%, десневыми кровотечениями у 30,2%, кожными петехиями у 26,7%, геморроидальными кровотечениями у 20,9%, кровотечениями из ВРВ пищевода у 20,4%, кровотечениями из желудочно–кишечного тракта у 16,9% и меноррагиями у 11,6% больных. В группах больных с хроническими вирусными гепатитами носовые кровотечения и кожные петехии встречались у 9,6% больных, десневые кровотечения у 3,1% больных.

2. Изучение показателей тромбоцитарного звена гемостаза показало наличие выраженных нарушений адгезивных и агрегационных функций тромбоцитов при циррозе печени, которые начинают проявляться уже на стадии хронического гепатита и достигают своего максимума при сформировавшихся циррозах печени.

3. При циррозе печени вирусной этиологии нарушается морфологическая характеристика тромбоцитов, за счет преобладания в крови молодых форм тромбоцитов. При циррозах печени вирусной этиологии характерны угнетение функции мегакариоцитарного ростка костного мозга с уменьшением образования тромбоцитов.

4. При циррозе печени состояние плазменно–коагуляционного гемостаза существенно отклоняется в сторону гипокоагуляции. Это проявляется удлинением ВСК, АЧТВ, ПВ, МНО, ТПГ и ТВ, уменьшением количества фибриногена, степени тромботеста, ПТИ. Больные с хроническим вирусным гепатитом не имеют отклонений в коагуляционном звене гемостаза.

5. Исследования показали, что у больных с циррозом печени вирусной этиологии наблюдается следующая нозологическая структура геморагических диатезов: приобретенные коагулопатии встречались в 50–65% случаев, приобретенные тромбоцитопении 37–53%, приобретенные тромбоцитопатии 70–87%. При хронических вирусных гепатитах наблюдалась приобретенная тромбоцитопатия в 43–47% случаев.

6. Включение в стандартную терапию циррозов печени вирусной этиологии лечение приобретенной тромбоцитопатии препаратом Аденозин эффективно улучшает функциональные свойства тромбоцитов и снижает риск возникновения геморрагических осложнений.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для профилактики геморрагического синдрома у больных с циррозом печени вирусной этиологии, с учетом развития у них приобретенной тромбоцитопатии, рекомендовано исследование функциональных свойств тромбоцитов (адгезия, агрегация, ретракция).

2. На основании полученных данных развития приобретенной тромбоцитопатии у больных циррозом печени вирусной этиологии для восстановления функциональных свойств тромбоцитов целесообразно использование Аденозина и препаратов магния, вместо традиционно используемого АТФ и препаратов магния.

3. Для своевременного выявления приобретенной коагулопатии у больных циррозом вирусной этиологии предлагаем включить в стандарт обследования проведение расширенной коагулограммы, что позволит предупредить развитие геморрагических осложнений.

## **1. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

### **Указы и постановления Президента Республики Узбекистан и Кабинета Министров**

1. Постановление Президента Республики Узбекистан от 10.02.2020 г. N ПП-4592 "О мерах по развитию служб гематологии и трансфузиологии в Республике Узбекистан, а также дальнейшей поддержке лиц, страдающих онкогематологическими и трудноизлечимыми заболеваниями"

2. Указ Президента Республики Узбекистан от 7.02.2017, УП – 4947 «О Стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан на 2017 – 2021 годы».

3. Президента от 20.06.2017 года ПП–3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан».

4. Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года УП - 5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

5. Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан от 24.07.2017г. N 537 «О дополнительных мерах по предупреждению распространения инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан».

## **2. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Алексов О.Л. Особенности диспансеризации и ведения больных после комплексного консервативного и хирургического лечения хронических диффузных заболеваний печени в поликлинических условиях: автореф. дис. канд. мед.наук. – Великий Новгород, 2006. – 29с.

2. Амбарцумян Л.Р. Особенности послеоперационной реабилитации больных циррозом печени и портальной гипертензией: автореф. дис. канд. мед.наук. – Москва, 2009. – 10с.

3. Анисимов А.Ю., Кузнецов М.В., Богуславский В.А. Диагностическая и лечебная тактика при кровотечениях из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени // Казанский мед.журнал. – Казань, 2008. – №3. – С. 335–340.

4. Баранова Е.Н. Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей: автореф. дис. канд. мед.наук. – Барнаул, 2013. – 21с.

5. Бебуришвили А.Г., Михин С.В., Овчаров А.Н. Эндоскопическое склерозирование варикозно расширенных вен пищевода у больных синдромом портальной гипертензии // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10. – №2. – С. 72–73.

6. Билалова А.Р. Особенности клиники и системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени: автореф. дис. канд. мед.наук. – Москва, 2015. – 24 с.

7. Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснин С.В. Смертельные осложнения у больных циррозом печени по данным 15-летнего наблюдения (1996–2010гг.) в многопрофильном госпитале // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2011. – т. 21. – №1. – С. 148–153.

8. Булатова И.А. Функциональное состояние эндотелия и его диагностическая значимость при оценке тяжести хронических диффузных заболеваний печени: автореф. дис. канд. мед.наук. – Екатеринбург, 2009. – 17с.

9. Бурневич Э.З., Лопаткина Т.Н., Никулина Е.Н. Противовирусная терапия цирроза печени в исходе хронического гепатита. Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы // Информационный бюллетень. – 2005. – № 2. – С. 3–10.

10. Величко Д. С., Шапошников С. А., Синьков С. В. Коррекция нарушений системы гемостаза с позиции энергодефицитных состояний // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.

11. ВОЗ. Отчет «Глобальный доклад по гепатиту». Женева. 27.07. 2017.

12. Воробьев П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза. – М.: Ньюдиамед, 2011. – 410 с.

13. Григорян Р.С. Сочетанные операции для профилактики гастроэзофагальных кровотечений у больных с портальной гипертензией: автореф. дис. канд. мед.наук. – Москва, 2007. – 27 с.

14. Готье С.В., Константинов Б.А., Цирульникова О.М. Трансплантация печени: Руководство для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 248 с.

15. Губергриц Н.Б., Голуб Е.Ю. Хроническая абдоминальная ишемия //Сучасн. медичн.технологии. – 2010. – №2.– С. 81–90.

16. Дзидзава И.И. Отдаленные результаты хирургической коррекции портальной гипертензии и прогностические факторы выживаемости у больных циррозом печени: автореф. дис. доктора мед.наук. – Санкт – Петербург, 2010.– 40 с.

17. Дибиров М.Д. Гастродуоденальные кровотечения у лиц пожилого и старческого возраста. Эффективная фармакотерапия // Гастроэнтерология. –2013. – №7.(1) – С.12–16.

18. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.– Тверь: Триада, 2005. – 227 с.

19. Ерамишанцев А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – Т. 12, №2. – С. 8–15.

20. Ермолов А.С., Чжао А.В., Чугунов А.О. и др. Трансплантация печени как радикальный метод коррекции портальной гипертензии при циррозах печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – Т. 10, №2. –С. 15–18.

21. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Ключева Е.А. Остановка кровотечения на фоне антитромботической терапии // Вестник службы крови России. – 2013. – № 3. – С. 59–62.

22. Жигалова С.Б. и др. Варикозное расширение вен желудка у больных портальной гипертензией: диагностика и лечение //Анналы хирургической гепатологии. – 2010. – Т. 15. № 3. –С. 84–94.

23. Заривчацкий М.Ф., Мугатаров И.Н. и др. Профилактика пищеводно–желудочных кровотечений у больных циррозом печени



//Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. – 2015. – №1. – С. 405–411.

24. Зафирова В.Б. Клиническое и патогенетическое значение нарушений микроциркуляции и состояния эндотелиальных медиаторов при хронических вирусных заболеваниях печени: автореф. дис. кан. мед.наук. – Пятигорск, 2011. – 21 с.

25. Зейн А.О. Эндоскопические и эндовидеохирургические методы лечения и профилактики кровотечений при портальной гипертензии: автореф. дис. канд. мед.наук. – Санкт – Петербург, 2007. – 17 с.

26. Ивашкин, В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 2. – С. 8–13.

27. Каменских Е.Д. Профилактика кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода при циррозе печени: автореф. дис. кан. мед.наук. – Пермь, 2011.– 24 с.

28. Корой П.В. Клинико–патогенетическое и прогностическое значение нарушений гемостатического гомеостаза при хронических заболеваниях печени: автореф. дис. доктора мед.наук. – Ставрополь, 2011.– 40 с.

29. КотивБ.Н., Дзидзава И.И., Алентьев С.А. Портокавальное шунтирование в лечение больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – Т. 13. № 4. – С. 76–84.

30. Крифариди А.С. Состояние микроциркуляторного русла в зависимости от типов микроциркуляции у больных хроническим гепатитом // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – №1(прил. 29). – С. 49.

31. КузнецовМ.В. Усовершенствование хирургической тактики при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка у больных циррозом печени: автореф. дис. канд. мед.наук. – Казань, 2007. –24с.

32. Куркина И.А., Волкова О.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Геморрагический синдром при циррозе печени // Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2012. – № 22 (6). – С.14–21.
33. Маевская, М.В. Клинические особенности тяжелых форм алкогольной болезни печени. Роль вирусов гепатитов В и С // Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.– 2006. – Т. 16, № 2.– С. 25–38.
34. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. М.: ГЭОТАР Медицина. – 2004. – 720 с.
35. Мехтиев С.Н. Гриневич В.Б., Чепур С.В., Ганчо В.Ю. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. – СПб.: Береста, 2004. – 320 с.
36. Минов А.Ф., Дзядзько А.М., Руммо О.О. Нарушение гемостаза при заболеваниях печени // Вестник трансплантологии и искусственных органов – 2010. – №2 (Том XII) – С. 82–91.
37. Мухин Н.А. Практическая гепатология. Пособие по материалам «школы гепатолога». – М., 2004. – С. 89 – 95.
38. Назыров Ф.Г. и др. Сводный анализ, выживаемости у больных циррозом печени после селективного портосистемного шунтирования // Тез.докл. XVII междунар. конгресса хирургов–гепатологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии». – 15–17 сент. 2010 г. – Уфа, 2010. – С. 191–192.
39. Назыров Ф.Г., Девятое А.В., Ибадов Р.А., Бабаджанов А.Х., Рахимов Б.С. Сравнительный анализ различных вариантов центрального портосистемного шунтирования у больных циррозом печени // Анналы хирургической гепатологии. – 2005. – №10. – С. 6–13.
40. Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Ибадов Р.А. Портосистемное шунтирование и сводный анализ выживаемости у больных циррозом печени // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №3. – С. 33–37.
41. Новак К.Е. Клинико–лабораторная и иммунологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В, С, В+С с исходом в цирроз печени: автореф. дис. канд. мед.наук. – Санкт–Петербург, 2011. –35 с.

42. Павлов Ч.С., Шульпекова Ю.О., Золотаревский В.Б., Коган Е.А., Ивашкин В.Т. Современные методы ранней диагностики фиброза печени // Клиническая медицина. – 2005. – № 12. – С. 58–60.

43. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Сиануридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. Практическая коагулология. – М.: Практическая медицина, 2011. – С. 43–72.

44. Патрушев Н.Б. Консервативное лечение варикозно расширенных вен пищевода флавоноидами диосмина и гесперидина при циррозе печени: автореф. дис. канд. мед.наук. – Москва, 2011. – 20 с.

45. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: СПбГМУ, 2003. – 184 с.

46. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 768 с.

47. Рахманова А.Г. Хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. – СПб: Специальная литература, 2006. – 413 с.

48. Рачковский, М.И. Прогнозирование выживаемости при циррозе печени различной этиологии : автореф. дис. д-ра мед.наук. – Томск, 2009. – 34с.

49. Серов В.В., Бушуева Н.В., Игнатова Т.М., Апросина З.Г. Факторы вируса и хозяина в развитии и прогрессировании хронических вирусных гепатитов С и В // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2006. – № 4. – С. 12–23.

50. Синичева Ю.И. Клинические и гемодинамические аспекты прогрессирования циррозов печени: автореф. дис. кан. мед.наук. – Томск, 2011. – 19 с.

51. Старостина Е.Е. Клиническое значение полиморфизма генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у больных хроническим гепатитом С: автореф. дис. кан. мед.наук. – Москва, 2016. – 24 с.

52. Тимербулатов В.М. и др. Лечебная тактика при рецидивах кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта // Анналы хирургии. – 2009. – № 4. – С. 34–39.

53. Устинова М.Н. Агрегация тромбоцитов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени и ее коррекция внутри-

венной озонотерапией: автореф. дис. кан. мед.наук. – Москва, 2005. – 25 с.

54. Филипенко П.С. Кровотечение из варикозно–расширенных вен пищевода // Клиническая медицина. – 2008. – № 1. – С. 17–22.

55. Хазанов А.И., Плюснин С В. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996 – 2005): распространенность и исходы // РЖГГК. – 2007.– № 2.– С. 19 – 27.

56. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. – М.:ООО«Бином–Пресс», 2007. – 512 с.

57. Шахильдяи И.В. Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты: эпидемиология, диагностика, профилактика. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗРФ, 2003. – 384 с.

58. Чуланов В.П. Молекулярные методы диагностики и оптимизации лечения хронического гепатита С // Клиническая гепатология. – 2007. – №2. –С. 19–24.

59. Ющук Н.Д. Эпидемиология инфекционных болезней: учебное пособие. – 3–е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 496 с.

60. Ягода, А.В., Корой П.В. Патология печени и функция тромбоцитов (клинико–патогенетический анализ). – Ставрополь, 2008. – 273 с.

61. Abdulaziz A., Yaseen A., Abdulrahman A. et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients // Thromb J. – 2011. – Vol. 9, – P. 3.

62. Al Ghumlas A.K., Abdel Gader A.G., Al Faleh F.Z. Haemostatic abnormalities in liver disease: could some haemostatic tests be useful as liver function tests? // Blood Coagul Fibrinolysis. – 2005. – Vol. 16(5), –P. 329–335.

63. Amarapurkar P.D., Amarapurkar D.N. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis // Int. J. Hepatol. – 2011. – Vol. 5, – P. 40–63.

64. Amitrano L., Guardascione M. A., Menchise A. et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for

portal vein thrombosis inpatients with liver cirrhosis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44 (6), – P. 448–451.

65. Aytac S.,Turkay C.Hemostasis and global fibrinolytic capacity in chronic liver disease // *Blood Coagul Fibrinolysis.*– 2007. Vol. 18(7), – P. 623–626.

66. Batirova A.S.,Bakanov M.I., Surkov A.N. The modern concepts of hemostasis system under Chronicdiseases of liver: the publication review // *Klin. Lab. Diagn.*– 2015. – Vol. 60(8), P. 40–44.

67. Bechmann L.P., Sichau M., Wichert M., Gerken G., Kröger K., Hilgard P. Low–molecular–weight heparinin patients with advanced cirrhosis // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31(1), – P. 75–82.

68. Bienholz A.,Canbay A.,Saner F.H. Coagulation management in patients with liver disease // *Med. Klin. Intensivmed Notfmed.*– 2016. – Vol. 111(3), – P. 224–234.

69. Bos Ji, Reverter J.C. THE coagulopathy of cirrhosis: myth or reality? //*Hepatology.* – 2005. – Vol. 41, – P. 434–435.

70. Brunner R., Leiss W., Madl C., Druml W., Holzinger U. Single-dose application of antithrombin as a potential alternative anticoagulant during continuous renal replacement therapy in critically ill patients with advanced liver cirrhosis: a retrospective data analysis // *Anesth. Analg.* – 2013. – Vol. 116(3), – P. 527–532.

71. Caldwell S.H., Hoffman M., Lisman T. et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44, – P. 44.

72. Clevenger B., Susan V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation // *World Journal of Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 20, – P. 6146–6158.

73. Cong Y.L.,Wei Y.X.,Zhang L.W.,Yin Z.J.,Bai J. The relationship between hemostatic changes in liver cirrhosis patients with different degrees of liver lesions in reference to Child–Pugh scores // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.*– 2005. Vol. 13(1), – P. 31–34.

74. Dabbagh O., Oza A., Prakash S., Sunna R., Saettele T.M. Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized

patients with chronic liver disease // CHEST. – 2010. – vol. 137(5), – P. 1145–1149.

75. D'Amico G. Esophageal varices: from appearance to rupture; natural history and prognostic indicators // Kluwer Academic Publishers. – 2004. – P. 147–154.

76. De Gottardi A., Dufour J.F. Oesophageal and fundic variceal bleeding // Ther Umsch. – 2006. – Vol. 63 (5), – P. 295–299.

77. De Leve L.D., Valla D.C., Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver // Hepatology. – 2009. Vol. 49 (5), – P. 1729–1734.

78. Degertekin B., Ozenirler S., Akyol G. The serum endothelin-1 level in steatosis and NASH, and its relation with the severity of liver fibrosis // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42 (2), – P. 245.

79. DeSancho M., Pastores S. The liver and coagulation: from Basic Science to Clinical Practice: textbook of Hepatology. 2007; 3:255–3.

80. El Bokl M.A., Shawky A., Riad G.S., Abdel Fattah H.S., Shalaby H., Nady A., Khattab D. Procoagulant versus anticoagulant factors in cirrhotic patients // Arab J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 15(3–4), – P. 123–129.

81. Fazakas J., Mandli T., Ther G. et al. Evaluation of Liver Function for Hepatic Resection // Transplantation Proceedings. – 2006. – Vol. 38 (3), – P. 798–800.

82. Ferreira F.G., Saliture Neto F.T., Santos F. et al. Predictive factors of rebleeding in cirrhotic patients submitted to Warren's surgery // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2006. – Vol. 52 (2), – P. 66.

83. Francoz C., Belghiti J., Vilgrain V. et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation // Gut. – 2005. Vol. 54 (5), – P. 691–697.

84. Hartmann M., Cynthia S., Fuat H. Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment // World Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 22 (4), – P. 1541–1550.

85. He X.F., Wen Z.B., Liu M.J., Zhang H., Li Q., He S.L. Levels of plasma des-gamma-carboxy protein C and prothrombin in patients with liverdiseases // World J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 15; 10(20), – P. 3073–3075.

86. Heidelbaugh J.J., Sherbondy M. Cirrhosis and chronic liver failure. Part II complications and treatment // *Am. Fam. Physician*. 2006. – Vol.74.–P. 765–779.

87. Hollestelle M.J., Geertzen H. G.M., Straatsburg I.H., van Gulik T. M., van Mourik J. A. Factor VIII expression in liver disease // *Thromb Haemost.* – 2004. – Vol. 91, – P. 267–275.

88. Hollestelle M.J., Poyck P.P., Hollestelle J.M., Marsman H.A., Mourik J.A., Gulik T. M. Extrahepatic factor VIII expression in porcine fulminant hepatic failure // *J. Thromb Haemost.* – 2005. – Vol. 3, – P. 2274–2280.

89. Huard G., Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: A systematic review // *Int. J. Hepatol.* –2012. – Vol. 2012, – P. 6–7.

90. Iagoda A.V., Koroi P.V. Regulators of fibrinolysis in chronic viral pathology of the liver // *Ter. Arkh.* – 2009. – Vol. 81(2), – P. 50–54.

91. Iagoda A.V., Koroi P.V. Effects of interferonotherapy on functional activity of platelets in chronic viral hepatitis and cirrhosis of the liver // *Ter. Arkh.* –2004. – Vol. 76(8), – P. 72–75.

92. Iancu R.I., Iancu D., Murărescu D., Nechifor M., Costuleanu M. Platelet functions in acute and chronic experimentally induced hepatopathia // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2010. – Vol. 114(4), – P. 1101–1106.

93. Iannaccone M. et al. Platelets mediate cytotoxic T lymphocyte–induced liver damage // *Nature. Medicine.* – 2005. – Vol. 11, – P. 1167–1169.

94. Kalambokis G., Svarna E., Tsianos E.V. Long–term anticoagulation therapy for a cirrhotic patient with recurrent deep venous thrombosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. Vol. 20(11), – P. 1803–1804.

95. Kleinegris M.C., Bos M.H. et al. Cirrhosis patients have a coagulopathy that is associated with decreased clot formation capacity // *J. Thromb Haemost.* –2014. – Vol. 12(10), – P. 1647–1657.

96. Kurokawa T., Ohkohchi N.. Platelets in liver disease, cancer and regeneration // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 23(18), – P. 3228–3239.

97. Lang P.A. et al. Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin // *Nat. Med.* – 2008. – Vol. 14 (7), – P. 756–761.
98. Lisman T., Bongers T.N. et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44(1), – P. 53–61.
99. Lisman T., Caldwell S.H. et al. Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53(2), – P. 362–371.
100. Mallett S.V., Chowdary P., Burroughs AK. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33(7), – P. 961–974.
101. Mannucci P.M. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? No // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4, – P. 721–723.
102. Monroe D.M., Hoffman M. The coagulation cascade in cirrhosis // *Clin Liver Dis.* – 2009. – Vol. 13(1), – P. 3–9.
103. Moore K. Endothelin and vascular function in liver disease // *Gut.* – 2004. – Vol. 53 (2), – P. 159–161.
104. Mukherjee S., Rogers M.A., Buniak B. Comparison of indocyanine green clearance with Child's–Pugh score and hepatic histology: a multivariate analysis // *Hepatogastroenterology.* – 2006. – Vol. 53 (67), – P. 120–123.
105. Northup P.G., Caldwell S.H. Coagulation disorders in cirrhosis — time for a new clinical paradigm // *U.S. Gastroenterology. Review.* – 2007. – P. 55–56.
106. Northup P.G., Fallon M.B., Sundaram V. Hypercoagulation and thrombophilia in liver disease // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 6, – P. 2–9.
107. Nwokediuko S.C., Ibegbulam O.. Quantitative platelet abnormalities in patients with hepatitis B virus–related liver disease // *Gastroenterology Res.* – 2009. – Vol. 2(6), – P. 344–349.
108. Park D.K., Um S.H., Lee J.W. et. al. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and



esophageal varices // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19 (9), – P. 1024–1051.

109. Pluta A., Gutkowski K., Hartleb M. Coagulopathy in liver diseases // *Advanced in Medical Sciences.* – 2010. – Vol. 55 (1), –P. 16–21.

110. Prelipcean C.C., Fierbinteanu–Braticevici C., Drug V.L., Lacatusu C., Mihai B., Mihai C. Liver cirrhosis—procoagulant stasis // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2011. – Vol. 115(3), – P. 678–685.

111. Rijken D.C., Kock E.L., Guimarães A.H., Talens S., Murad S.D., Janssen H.L. Evidence for an enhanced fibrinolytic capacity in cirrhosis as measured with two different global fibrinolysis tests // *J. Thromb Haemost.* – 2012. Vol. 10(10), – P. 2116–2122.

112. Ronnie E.M., Brendan M.M., Carlos A.E. Outpatient management of cirrhosis // *J. Southern Medical.* – 2006. – Vol. 99, – P. 559–561.

113. Saner F.H., Kirchner C. Monitoring and Treatment of Coagulation Disorders in End–Stage Liver Disease // *Visc Med.* – 2016. – Vol. 32(4), – P. 241–248.

114. Sayed D., Amin N.F., Galal G.M. Monocyte–platelet aggregates and platelet micro–particles in patients with post–hepatic liver cirrhosis // *Thromb Res.* – 2010. – Vol. 125(5), – P. 228–233.

115. Schaden E., Saner F.H., Goerlinger K. Coagulation pattern in critical liver dysfunction // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2013. – Vol. 19(2), – P. 142–148.

116. Segal J.B., Dzik W.H. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review // *Transfusion.* – 2005. – Vol. 45(9), – P. 1413–1425.

117. Sogaard K.K., Horvath–Puho E., Gronbak H., Jepsen P., Vilstrup H., Sorensen H.T. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population–based case–control study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104(1), – P. 96–101.

118. Tacke F., Fiedler K., Trautwein C. A simple clinical score predicts high risk for upper gastrointestinal hemorrhages from varices in pa-

tients with chronic liver disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42(3), – P. 374–382.

119. Talwalkar J.A., Kamath P.S. An evidence–based medicine approach to betablocer therapy in patients with cirrhosis // *Am. J. Med.* – 2004. – Vol. 116 (11), – P.759–766.

120. Thomas H., Thomas H., Baldus S. Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure // *Vascular Biology.* – 2005. –Vol. 25, – P. 1174.

121. Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., Viscardi Y., Dell’Era A., Fabris F.M., Mannucci P.M. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters // *Thromb res.* – 2009. – Vol. 124(1), – P. 132–136.

122. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis // *Curr Opin-Hematol.* – 2015. – Vol. 22, – P. 406.

123. Tripodi A., D'Ambrosio R., Padovan L., Tosetti G., Aghemo A. Evaluation of coagulation during treatment with directly acting antivirals in patients with hepatitis C virus related cirrhosis // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37(9), – P. 1295–1303.

124. Varghese J., Cherian J.V., Solomon R., Jayanthi V. Predictors of variceal bleed among patients with liver, cirrhosis in the era of sclerotherapy // *Singapore Med. J.* – 2008. – Vol. 49 (3), – P. 239–242.

125. Violi F., Basili S., Raparelli V. et al. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? // *J. Hepatol.* – 2011. Vol. 55 (6), – P. 1415–1427.

126. Wang H.M. et al. Comparison of endoscopic variceal ligation and nadolol plus isosorbide–5–mononitrate in the prevention of first variceal bleeding in cirrhotic patients // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2006. – Vol. 69 (10), – P. 453–460.

127. Wright A.S., Rikkers L.F. Current management of portal hypertension // *J. Gastrointest. Surg.* – 2005. – Vol. 9, – P. 992–1005.

128. Zaldivar M.M., Pauels K., Von Hundelshausen P., Berres M.L., Schmitz P. CXC chemokine ligand 4 (Cxcl4) is a platelet–derived mediator of experimental liverfibrosis // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51(4), – P. 1345–1353.

129. <https://www.minsdrav.uz>

130. <http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic>

131. [Uzssgzt.uz/cgi-bin](http://Uzssgzt.uz/cgi-bin)