

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**  
**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**



**Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.**

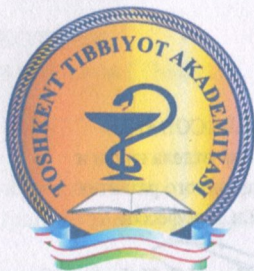
**ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-  
ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С  
ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ  
ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

**(Методическое пособие)**

**Ташкент 2019**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**



**Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.**

**ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-  
ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С  
ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ  
ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

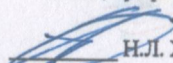
**(Методическое пособие)**

**Ташкент 2019**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ


**«СОГЛАСОВАНО»**

Начальник отдела науки и  
инновационного развития  
д.м.н., профессор

  
Н.Л. Хабилов  
«16» 01 2019 г.

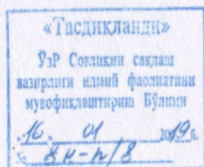
**«УТВЕРЖДАЮ»**

Начальник главного управления  
науки и медицинского образования  
профессор

  
У.С. Исмаилов  
«01» 2019 г.

**ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ СОСУДИСТО-  
ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С  
ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ  
ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

(методическое пособие)



Ташкент – 2019 г.

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании проблемной комиссии и Ученого совета ТМА от \_\_\_\_\_. Протокол № \_\_\_\_

Методические рекомендации зарегистрированы на портале МЗ РУз

**УЧРЕЖДЕНИЕ РАЗРАБОТЧИК:**

Ташкентская медицинская академия (ТМА)

**СОСТАВИТЕЛИ:**

**Курбонова З.Ч.** ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и лабораторного дела ТМА

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

**РЕЦЕНЗЕНТЫ:**

**Саидов А.Б.** заведующий кафедры Гематология, трансфузиология и лабораторное дело ТМА, д.м.н

**Махмудова А.Д.** заместитель директора по науке НИИ Гематологии и переливания крови, д.м.н.

**Аннотация**

Работа посвящена изучению степени выраженности нарушений сосудисто - тромбоцитарного гемостаза при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии. Показано, что при циррозе печени вирусной этиологии состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза существенно отклоняется в сторону гипокоагуляции, что обосновывает важность изучения состояния гемостаза у этой категории больных и необходимость своевременного проведения гемостатической терапии.

Методическое пособие предназначено для гематологов, гепатологов, гастроэнтерологов, магистров, клинических ординаторов и студентов медицинских ВУЗ.

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Список использованных сокращений.....	5
2. Введение .....	6
3. Краткие сведения о функционировании системы гемостаза.....	7
4. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.....	8
5. Регуляция системы свертывания крови .....	12
6. Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза .....	13
7. Собственные результаты.....	17
8. Цель работы .....	17
9. Материалы и методы .....	17
10. Результаты и обсуждение .....	19
11. Заключение .....	25
12. Рекомендуемая литература .....	26

### Список использованных сокращений:

- NO - окис азота  
TFPI - ингибитор внешнего механизма свертывания крови  
аg-M - макроглобулин  
а|АТ - антитрипсин  
АДФ - аденозиндифосфат  
АПС - активированный протеин С  
АТ III - антитромбин III  
ВМК - высокомолекулярный кининоген  
ГАТ - гемолизат-агрегационный тест  
ГБГ - гликопротеин, богатый гистидином  
ГК II - гепариновый II  
ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание  
ИАП - ингибитор активатора плазминогена  
ИЛ - интерлейкин (ы)  
ИПТФ - ингибитор превращения тканевого фактора  
ПБ - протеин S  
ПГ - простогландин (ПГА 2, Б и т. д.)  
ПДФ - продукты деградации фибрина и фибриногена  
ПК - прекалликреин  
ПП-1 - протеаза - нексин - 1  
ППг - простаглицлин  
ПС - протеин С  
РЭС - ретикуло-эндотелиальная система  
С1 - ингибитор эстеразы С1  
ТАП - тканевый активатор плазминогена  
ТФ - тканевый фактор  
Тх -тромбоксан  
ФАТ - фактор активации тромбоцитов  
ФВ (vWF) - фактор Виллебранда  
ФНО-а - фактор некроза опухоли-альфа  
ХГ - хронический гепатит  
ЦП – цирроз печени  
ЭК - эндотелиальные клетки  
ЭФР - эндотелиальный фактор релаксации

## Введение

Гемостаз является эволюционно сложившейся, многокомпонентной защитной функцией организма, физиологическое значение которой, прежде всего, заключается в обеспечении процесса образования фибринового сгустка и поддержании жидкого состояния крови [3].

Печень играет центральную роль в поддержании гемостаза, так как большинство коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоза синтезируются гепатоцитами. Снижение выработки факторов свертывания крови печеночными клетками играет ключевую роль в изменениях гемостаза и возникновении геморрагического синдрома при заболеваниях печени. В возникновении нарушений гемостаза при заболеваниях печени участвуют сложные механизмы взаимодействия тромбоцитов, факторов свертывания и системы фибринолиза [10].

Следовательно, хронические или острые заболевания печени часто имеют глубокое воздействие на систему гемостаза. Нарушение хрупкого равновесия факторов свертывания крови ассоциируется с развитием кровотечений [11, 8].

Кровотечения, возникающие у больных ЦП, кровотечения из варикозных вен пищевода, гематомы, геморрагическая пурпура, носовое кровотечение, кровотечение из десен, меноррагии являются актуальной клинической проблемой [5].

В патогенезе хронических гепатитов (ХГ) и прогрессировании их в ЦП большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункцией эндотелия. [7]. Вместе с тем, известно, печень играет центральную роль в поддержании гемостаза, так как большинство коагуляционных факторов, антикоагулянтных протеинов, компонентов системы фибринолиза и стимуляторов тромбоцитопоза синтезируются гепатоцитами.

У больных с циррозом печени вирусной этиологии в стадии декомпенсации имеется отчетливая тенденция к умеренной панцитопении с признаками приобретенной тромбоцитопатии, проявляющаяся снижением индуцированной агрегационной и адгезивной функции тромбоцитов [6].

Таким образом, присоединение коагулопатии, сосудистой эндотелиальной дисфункции и тромбоцитарных нарушений при патологиях печени приводит к снижению гемостатического резерва печени и ухудшает течение заболевания. Изучение показателей плазменнокоагуляционного звена гемостаза у больных циррозом печени вирусной этиологии показало наличие существенных отклонений в сторону гипокоагуляционного сдвига [1]. Это проявлялось снижением концентрации фибриногена, удлинением активного частичного тромбопластинового времени, нарушением адгезивной и агрегационной свойств тромбоцитов [2].

Нарушения системы гемостаза при хронических и острых заболеваниях печени имеют мультифакторный характер. Несмотря на многочисленные свидетельства нарушений различных компонентов гемостаза при патологии печени, до сих пор сохраняется точка зрения о сохранении гемостатического баланса даже в условиях ее тяжелого поражения [9].

Разработки по комплексной оценке нарушений гемостатического гомеостаза при хронической патологии печени находятся в стадии поиска решения этой проблемы. Сохраняются противоречия в отношении характера, выраженности и направленности гемостатических отклонений при хроническом гепатите и циррозе печени. Отсутствуют убедительные сведения о сопряженности изменений гемостатического баланса с этиологией и клиническими составляющими патологии печени, в том числе с формированием пищеводных флэбэктазий. Многие патогенетические аспекты геморрагического синдрома и роль в нем гемостатических сдвигов при хронических заболеваниях печени остаются не изученными.

В целом, следует отметить, что публикации, посвященные изучению состояния кровоточивости при хронических гепатитах и циррозах печени немногочисленны, а результаты их носят противоречивый характер, что обуславливает интерес к проведению дальнейших исследований в данном направлении.

### **Краткие сведения о функционировании системы гемостаза**

**Гемостаз** - это функция организма, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в кровеносном русле в жидком состоянии, а с другой стороны – остановку кровотечения и предотвращение кровопотери при повреждении кровеносных сосудов. Органы и ткани, участвующие в выполнении этих функций, образуют систему гемостаза. Элементы системы гемостаза участвуют также в таких важных процессах жизнедеятельности, как воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза и др. Система гемостаза активно реагирует на различные экзогенные и эндогенные воздействия, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения - «болезни системы гемостаза» [4].

В свертывании крови различают два звена: клеточный (сосудисто-тромбоцитарный) и плазменный (коагуляционный) гемостаз.

Под клеточным гемостазом понимают адгезию клеток (т.е. взаимодействие клеток с чужеродной поверхностью, в том числе и с клетками иного вида), агрегацию (склеивание одноименных клеток крови между собой), а также высвобождение из форменных элементов веществ, активирующих плазменный гемостаз.

Плазменный (коагуляционный) гемостаз представляет собой каскад



реакций, в которых участвуют факторы свертывания крови, завершающийся процессом фибринообразования. Образовавшийся фибрин подвергается далее разрушению под влиянием плазмينا (фибринолиз).

Важно отметить, что деление гемостатических реакций на клеточные и плазменные является условным, однако оно справедливо в системе *in vitro* и существенно облегчает выбор адекватных методик и интерпретацию результатов лабораторной диагностики патологии гемостаза. В организме эти два звена свертывающей системы крови тесно связаны и не могут функционировать раздельно.

### Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз представлен эндотелиальными клетками сосудов и тромбоцитами.

#### 1. Эндотелиальные клетки сосудов.

Кровь в организме человека протекает по замкнутой системе кровеносных сосудов. Сосуды не только пассивно ограничивают объем циркуляции и механически предотвращают кровопотерю, но и обладают целым спектром активных функций в гемостазе. В физиологических условиях неповрежденная сосудистая стенка способствует поддержанию жидкого состояния крови.

Сосудистая стенка имеет активную поверхность, с внутренней стороны выстланную эндотелиальными клетками. Целостность эндотелиального покрова является основой нормального функционирования кровеносных сосудов. Монослой эндотелиальных клеток выстилает базальную мембрану и составляет первый защитный барьер против различных процессов, включая гемостаз и тромбоз. ЭК сосудов способны синтезировать и/или экспрессировать на своей поверхности различные биологически активные вещества, модулирующие тромбообразование. К ним относятся фактор Виллебранда, эндотелиальный фактор релаксации (оксид азота), простациклин, тромбомодулин, эндотелин, активатор плазминогена тканевого типа, ингибитор активатора плазминогена тканевого типа, тканевый фактор (тромбопластин), ингибитор пути тканевого фактора и некоторые другие.

При отсутствии каких-либо повреждений выстилающие сосуд эндотелиальные клетки обладают тромборезистентными свойствами, что способствует поддержанию жидкого состояния крови.

Антикоагулянтные свойства эндотелия обеспечиваются несколькими механизмами.

- Интактный эндотелий не обладает прокоагулянтной активностью.
- Эндотелий пассивно предотвращает контакт крови с субэндотелиальными структурами, обладающими выраженными прокоагулянтными свойствами.

- Интактный эндотелий синтезирует, выделяет в кровь или представляет на своей поверхности вещества, препятствующие коагуляции, адгезии, агрегации и спазму сосудов.

Нарушение целостности сосудистой стенки и изменение функциональных свойств эндотелиоцитов могут способствовать развитию тромбозов. Экзогенные факторы включают в себя механические повреждения, лучевое воздействие, гипер- и гипотермию, действие токсических веществ, в том числе лекарственных препаратов и др.

При дисфункции сосудисто - тромбоцитарного или первичного гемостаза происходят изменения сосудистой стенки (дистрофические, иммуноаллергические, неопластические и травматические капилляропатии), тромбоцитопении, тромбоцитопатии, сочетание капилляропатий и тромбоцитопений.

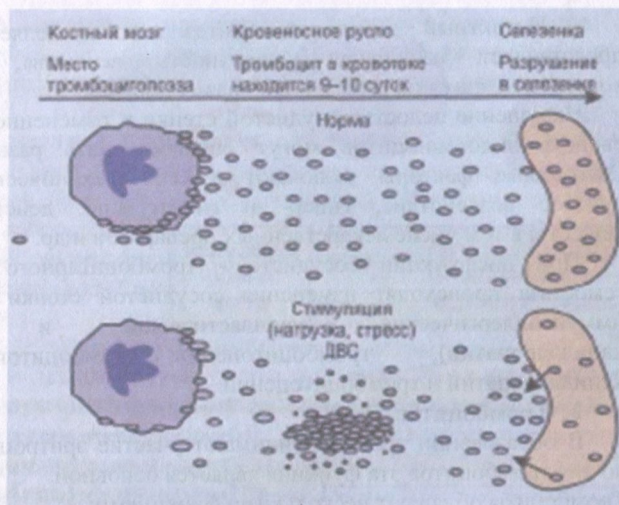
## 2. Тромбоциты.

В образовании тромба принимают участие эритроциты и лейкоциты, но для тромбоцитов эта функция является основной.

Тромбоциты обладают несколькими функциями:

- трофика сосудов - путем передачи своей цитоплазмы питают эндотелиальные клетки;
- адгезия тромбоцитов - прилипание к месту повреждения эндотелия сосудов или чужеродной поверхности;
- агрегация тромбоцитов - склеивание тромбоцитов между собой в виде сетки и образование тромбоцитарного тромба. Агрегация имеет 2 фазы: обратимую (тромбоциты контактируют между собой выростами - «псевдоподиями» и выбрасывают из цитоплазмы факторы - реакция освобождения) и необратимую - когда между тромбоцитами растворяется мембрана и они сливаются в единый конгломерат;
- активируют плазменный гемостаз - в процессе агрегации выделяют фосфолипиды (3-пластинчатый фактор), при этом активируются плазменные факторы свертывания;
- репарация - выделяют фактор роста тромбоцитов, стимулирующий миграцию и деление фибробластов, макрофагов, гладкомышечных клеток с образованием фиброза.

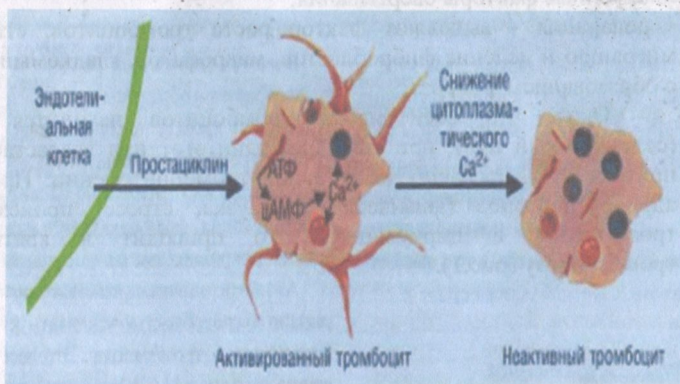
Около 1/3 всей массы тромбоцитов находится в селезенке (селезеночный пул): при спленомегалии этот пул возрастает, что может приводить к перераспределительной тромбоцитопении. При стимуляции адренорецепторов (физическая нагрузка, стресс) происходит выброс тромбоцитов в циркуляцию, что приводит к кратковременному тромбоцитозу (рис.1).



**Рис.1. Тромбоцитопоз.**

При нарушении эндотелиальной выстилки субэндотелиальные компоненты сосудистой стенки (коллаген, эластин и др.) образуют поверхность для связывания фактора Виллебранда, который играет ключевую роль в процессе адгезии тромбоцитов, связывая субэндотелиальные структуры с рецепторами клеток.

При инициации тромбогенеза происходит активация тромбоцитов, индукция процессов их адгезии, реакции высвобождения и агрегации; при этом адгезия предшествует развитию реакции высвобождения и агрегации тромбоцитов и является первой ступенью формирования гемостатического процесса (рис.2).



**Рис.2. Активация тромбоцитов.**

В любом случае итогом повреждения эндотелиоцитов является приобретение интимой сосудов прокоагулянтных свойств, что сопровождается синтезом и экспрессией тканевого фактора (тромбопластина) — основного инициатора процесса свертывания крови. Тромбопластин, который хотя и не обладает энзиматической активностью, может выступать в роли кофактора активированного фактора VII. Комплекс тромбопластин—фактор VII способен активировать как фактор X, так и фактор XI, вызывая тем самым генерацию тромбина, что в свою очередь индуцирует дальнейшее прогрессирование реакций как клеточного, так и плазменного гемостаза.

**Адгезия тромбоцитов** необходим для осуществления прочной связи тромбоцитов с сосудистой стенкой, а с другой стороны иммобилизованные фибриноген и фактор Виллебранда способны выступать в качестве тромбоцитарных агонистов, способствуя дальнейшей активации этих клеток.

**Агрегация тромбоцитов** — это способность тромбоцитов прилипать друг к другу. Агрегацию тромбоцитов вызывают различные по своей природе вещества, например тромбин, коллаген, АДФ, арахидоновая кислота, тромбоксан  $A_2$ , простагландины  $G_2$  и  $H_2$ , серотонин, адреналин, фактор активации тромбоцитов и др.

Как адгезия, так и агрегация тромбоцитов могут приводить к развитию реакции высвобождения. Вначале высвобождается содержимое плотных гранул: АДФ, серотонин,  $Ca^{2+}$ ; высвобождение содержимого а-гранул (тромбоцитарный фактор 4, р-тромбоглобулин, тромбоцитарный фактор роста, фактор Виллебранда, фибриноген и фибронектин) требует более сильной стимуляции тромбоцитов. Следует отметить, что высвободившиеся из тромбоцитов факторы способствуют закрытию дефекта сосудистой стенки и развитию гемостатической пробки, однако при достаточно выраженном поражении сосуда дальнейшая активация тромбоцитов и их адгезия к травмированному участку сосудистой поверхности формирует основу для развития распространенного тромботического процесса с последующей окклюзией сосудов.

**Опосредованная адгезия и агрегация тромбоцитов.** Роль фактора Виллебранда в адгезии и агрегации тромбоцитов наиболее велика в условиях воздействия высоких скоростей кровотока. Молекулы vWF специфически связываются с рецепторами тромбоцитов GPIb-V-IX и коллагеном субэндотелия. Это обеспечивает прочную фиксацию тромбоцитов к субэндотелиальным структурам в тех участках сосудистого русла, где сила потока крови существенно мешает формированию гемостатической пробки и другие механизмы адгезии не могут обеспечить надежной фиксации тромбоцитов. В частности, известно, что vWF является ключевым при формировании тромба в мелких артериях, артериолах и артериальных капиллярах. В местах, где интенсивность кровотока невелика, роль vWF уменьшается, преобладающим становится

взаимодействие, опосредованное другими молекулами, в том числе прямая адгезия тромбоцитов к коллагену посредством GPIa-IIa.

Коллаген (типы I, II, III) субэндотелия и образующийся локально тромбин заставляют прилипшие тромбоциты секретировать содержимое гранул. Коллаген и тромбин также стимулируют фосфолипазы тромбоцитарной мембраны, освобождая арахидоновую кислоту из ее фосфолипидного слоя.

Арахидоновая кислота посредством тромбоцитарной циклооксигеназы превращается в простагландины H<sub>2</sub> и G<sub>2</sub> (ПГH<sub>2</sub> и ПГСr). Последние под воздействием тромбоксансинтетазы превращаются в тромбоксан A<sub>2</sub> (TxAg) и другие гидроксигирные кислоты. Внутриклеточный TxAg активирует сократительную реакцию в канальцевой системе тромбоцитов, за счет чего гранулы продвигаются к центру клетки и освобождаются быстрее. TxAg совместно с выделяемой тромбоцитами АДФ способствует агрегации циркулирующих тромбоцитов и закрытию участка поражения тромбоцитарной "пробкой". На периферии этой пробки происходит дезагрегация тромбоцитов из-за выделения антиагрегатов, в частности простациклина (ПП2), окиси азота (NO), АДФ-азы и других ферментов, синтезируемых интактными соседними эндотелиальными клетками. Такой первичной тромбоцитарной пробки достаточно для того, чтобы начался гемостаз и незамедлительно остановилось развившееся кровотечение, но сама по себе она не в состоянии поддерживать гемостаз.

### Регуляция системы свертывания крови

Активация свертывания крови *in vivo* модулируется рядом регуляторных механизмов, которые ограничивают реакции местом повреждения и предотвращают возникновение массивного внутрисосудистого тромбоза. К регулирующим факторам относят: кровоток и гемодилюцию; клиренс, осуществляемый печенью и РЭС; протеолитическое действие тромбина (механизм обратной связи); ингибиторы сериновых протеаз; фибринолиз.

**Кровоток и гемодилюция.** При быстром кровотоке происходит разбавление активных сериновых протеаз и транспорт их в печень для утилизации. Кроме того, диспергируются и отсоединяются периферические тромбоциты от тромбоцитарных агрегатов, что ограничивает размер растущей гемостатической пробки.

**Клиренс печенью и РЭС.** Растворимые активные сериновые протеазы инактивируются и удаляются из кровообращения гепатоцитами и ретикулоэндотелиальными клетками печени (купферовскими клетками) и других органов.

**Протеолитический эффект тромбина.** Тромбин ускоряет отложение фибрина на месте повреждения ткани за счет усиления

активации факторов XI, V, VIII. Однако тромбин также может и ограничивать гемостаз. Он вызывает протеолиз и деградацию факторов XI, V, VIII, что облегчает их инактивацию соответствующими ингибиторами и быстрый клиренс. Тромбин обеспечивает гемостатический контроль, инициируя активацию фибринолитической системы посредством белка С. Это неизменно приводит к растворению фибрина и в том числе — за счет стимуляции лейкоцитов (клеточный фибринолиз).

### **Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза**

**Клинико-функциональные пробы** при исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза:

- определение ломкости микрососудов с помощью пробы манжеточной компрессии (проба Кончаловского-Румпель-Лееде);
- определение времени кровотечения из микрососудов без дополнительной компрессии (проба Дьюка с проколом уха и др.), либо на фоне венозного стаза (сдавление плеча манжетой до 40 мм.рт.ст. с проколами или надрезами кожи предплечья) - пробы Айви и Борхгревинка и др.

**1. Резистентность капилляров.** Манжеточная проба Румпеля-Лееде-Кончаловского: подсчитывается количество петехий на ограниченном участке кожи ладонной поверхности предплечья, образующихся при дозированном повышении венозного давления. Норма - число петехий не выше 10; от 10 до 20 -слабоположительная, 20-30 - положительная, более 30 - резко положительная. Положительная проба Румпель-Лееде-Кончаловского свидетельствует о повышенной ломкости микрососудов, что нередко может быть связано с вторичным повреждением сосудистой стенки, обусловленным тромбоцитопенией, и/или тромбоцитопатией (снижением функции кровяных пластинок).

**2. Время кровотечения** - это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови. Оно характеризует функциональную активность тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой. Время кровотечения не выявляет всех тромбоцитарных нарушений, этот скрининговый тест позволяет заподозрить тромбоцитопатии различного генеза, болезнь Виллебранда и нарушения проагрегантных свойств сосудистой стенки. После выявления патологии нет необходимости повторять это исследование, нужно использовать более чувствительные и специфичные методы.

Недостатки метода: Метод плохо стандартизуется. Результаты теста позволяют лишь предположить наличие тех или иных нарушений. Низкая чувствительность. Отсутствие удлинения времени кровотечения не всегда позволяет исключить нарушения тромбоцитарного или сосудистого

звеньев гемостаза. Низкая специфичность не позволяет однозначно интерпретировать результаты метода.

*Метод Дьюка* - в норме продолжительность не более 5 мин (обычно 2-5 мин), резко удлинено при выраженных тромбоцитопениях и качественной неполноценности тромбоцитов, особенно при болезни Виллебранда; при гемофилиях нормально или слегка удлинено, при тяжелых тромбгеморрагических синдромах или гипергепаринемии - резко удлинено. Метод не является особо чувствительным.

*Время кровотечения (по Брохгревингу-Уоллеру)* - в норме:

а) первичное время кровотечения - 10-12 мин (так как результат зависит от качества скарификатора, следует устанавливать нормы для данной лаборатории); резкое удлинение при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях, при болезни Виллебранда;

б) вторичное время кровотечения в норме не более 2 мин: при перечисленных выше состояниях, при гемофилиях А и В, дефиците факторов V или X - удлинено.

**Лабораторные методы** исследования - измерение числа и функции тромбоцитов (адгезия, агрегация) путем микроскопии или с использованием гематологических анализаторов (при скрининговых исследованиях) и агрегометров.

**1. Тромбоциты** - количество тромбоцитов в крови в норме 180,0-320,0x10<sup>9</sup>/л. Тромбоцитопения - снижение числа тромбоцитов (<170x10<sup>9</sup>/л).

- **Тромбоцитопении, вызванные снижением образования тромбоцитов:**

- Наследственные - синдром Франкони, врожденная тромбоцитопения, гиастоцитоз.

- Приобретенные - апластическая анемия, метастазы новообразований в костный мозг, лейкозы, ионизирующее облучение, миелодепрессивные препараты, дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, вирусные инфекции, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, почечная недостаточность

- **Тромбоцитопении, вызванные повышенным разрушением тромбоцитов:** инфекции, эклампсия беременных, гемолитико-уремический синдром, ВИЧ-инфекция.

- **Тромбоцитопении, вызванные секвестрацией тромбоцитов:** идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, гиперспленизм при циррозе печени, ДВС-синдром, гемодиализ

**Тромбоцитоз** - повышение числа тромбоцитов (>350x10<sup>9</sup>/л) наблюдается при:

- миелопролиферативных заболеваниях (эритремия, хронический миелолейкоз, остеомиелофиброз и др.);

- вторичный, реактивный тромбоцитоз в случае спленэктомии (через 1-3 недели), внутриполостные кровоизлияния после оперативных вмешательств, спустя 7-10 дней от начала подострого токсико-инфекционного ДВС-синдрома, после перенесенного острого

кровотечения, при злокачественных новообразованиях (предвестник опухоли легкого, поджелудочной железы) и других причинах хронического ДВС-синдрома.

**Размер 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.

Увеличение среднего объема тромбоцитов наблюдается у больных с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, тиреотоксикозом, сахарным диабетом, миелопролиферативными заболеваниями, атеросклерозом, у курильщиков и лиц, страдающих алкоголизмом. MPV снижается после спленэктомии, при синдроме Вискотта-Олдрича.

**2. Ретенция тромбоцитов** (адгезивность) к стеклу (E.W. Salzman). Среди многочисленных методов определения адгезивности тромбоцитов наибольшее распространение получил метод определения ретенции на стеклянных шариках. Метод основан на подсчете числа тромбоцитов в венозной крови до и после ее пропускания с определенной скоростью через стандартную колонку со стеклянными шариками. У здоровых людей индекс ретенции составляет 20-55%. Уменьшение этого показателя свидетельствует о нарушении адгезии тромбоцитов и встречается при многих врожденных тромбоцитопатиях (тромбастения Гланцмана, болезнь Бернара-Сулье, болезнь Виллебранда и др.).

Ретенция к стекловолокну (Т.С. Одесская и соавт.): норма - 20-45%, снижение - при тех же состояниях. Повышение диагностического значения не имеет.

**3. Агрегационные свойства тромбоцитов** (В.П. Балуда и соавт.) оценивают по графической записи снижения оптической плотности богатой тромбоцитами плазмы в присутствии агрегирующего агента: коллагена, АДФ в больших и малых концентрациях, адреналина, тромбина и ристоцетина. Показатели агрегации выражают в процентах по отношению к средним нормальным величинам: для разных агрегирующих агентов это составляет от 55 до 145%. 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.). *Метод V.A. Howard et al* в модификации В.Г. Лычева: результат



выражается в виде суммирующего индекса агрегации тромбоцитов (СИАТ). В этом варианте не учитывается динамика процесса, но точность и воспроизводимость выше; существенно и то, что оценивается результирующая процесса. Нормальные величины СИАТ при коллаген-агрегации - 62,7-87,9%, при АДФ-агрегации - (большие дозы) - 53,1-93,1%, тромбин-агрегации - 52,6-93,4%, ристоцетин-агрегации - 48,1-91,7%.

Снижение СИАТ наблюдается при первичных и симптоматических тромбоцитопатиях и тромбоцитопатиях потребления. Повышение СИАТ происходит при склонности к тромбозу.

*Микроскопическое исследование агрегации* (модификация Н.И. Тарасова). Нормы при использовании АДФ в концентрации 1,5 мг/мл: отдельно лежащие тромбоциты - 5.500-9.500, малые агрегаты - 1.710-3.450, средние агрегаты - 430-1.160, большие агрегаты - 2,5-11,3. Снижение показателей происходит при качественной неполноценности тромбоцитов (либо полная блокада, либо позднее наступление агрегации - после 10-й минуты); рост показателей - при претромбозах, латентных тромбозах, ДВС-синдроме. В поздних стадиях ДВС может наблюдаться и снижение агрегации за счет осуществления в кровотоке

**4. Ретракция сгустка крови** (В.П. Балуда и соавт.) - это уплотнение сгустка с выделением из него избытка сыворотки. Ретракция способствует улучшению механических характеристик сгустка и снижению активности фибринолиза внутри него. Ретракция сгустка связана с сократительными свойствами тромбоцитов. Фибриллы миозина, расположенные в цитоплазме тромбоцитов, фиксированы к мембранному гликопротеину GPIIb-IIIa. В активированных тромбоцитах за счет миозина происходит процесс постепенного «сжимания» цитоплазмы, что приводит к уплотнению всего сгустка крови. При врожденной недостаточности GPIIb-IIIa - тромбастении Гланцмана - грубо нарушается ретракция сгустка крови. Следствием этого является не только грубый дефект тромбоцитарного гемостаза, но и качественный дефект образовавшегося сгустка крови.: нормальная - 48-64%; недостаточная - при тромбоцитопениях (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ), некоторых видах неполноценности тромбоцитов и увеличении гематокритного показателя.

Степень ретракции (по Токантинсу): норма - 78,1% (метод не применим при резком замедлении свертывания крови). Сила ретракции сгустка (А.С. Шитикова и соавт.) в норме равна  $488 \pm 28,6$  мг, или 5,58% на 30-40 мин.

Фактор Pз (по З.С. Баркагану с соавт.), по данным лебетокс-кефалинового теста: при дефиците фактора Pз время свертывания удлинено, но нормализуется эритрофосфатидом (аналог фактора Pз). Если эритрофосфатид не устраняет дефекта - он вызван дефицитом факторов I, II, V или X (в этом случае удлинено и протромбиновое время).

**5. Фактор Виллебранда** (модификация О. Ф. Цигулевой) - функциональная активность определяется методом агглютинации фиксированных или отмытых тромбоцитов или агрегации в богатой тромбоцитами плазме при индукции ристоминином. В норме активность ф. Виллебранда составляет 80-120%. Понижение активности свидетельствует о наличии одной из форм болезни Виллебранда. Повышение активности ф. Виллебранда имеет место при острых тромбозах, ДВС-синдроме, сосудистой патологии.

### **Собственные результаты**

#### **Цель работы**

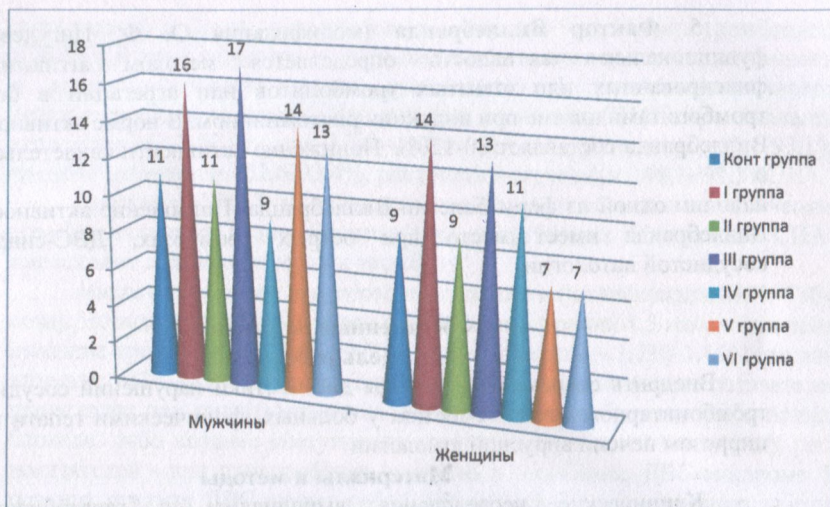
Внедрить современные методы диагностики нарушений сосудисто – тромбоцитарного звена гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии

#### **Материалы и методы**

Клинические исследования выполнялись в гепатобилиарном отделении 1 клиники Ташкентской Медицинской Академии. В исследование включены 80 больных с циррозом печени вирусной этиологии, в стадии декомпенсации класса В по Чайлду-Пью, 41 больных с хроническими вирусными гепатитами средней активности течения и 20 больных с циррозом печени невирусной этиологии. I группу составили 30 больных ЦП с позитивным вирусом гепатита В, II группу 20 больных ЦП с позитивными вирусами гепатита В и D, III группу 30 больных ЦП с положительным результатом вируса гепатита С, IV группа больных состояла из 20 больных с циррозом печени невирусной этиологии. V и VI группы включали 21 больных с вирусным гепатитом В и 20 больных вирусным гепатитом С соответственно.

Из них мужчин- 80 (56,74%) и женщин-61 (43,26%) (диаграмма 1). Возраст больных колебался от 21 до 69 лет, средний возраст обследованных составил  $49,2 \pm 13,3$  лет. Все больные были с длительным сроком хронического заболевания печени, давность ЦП составила в среднем  $4,15 \pm 1,74$  лет. Среди больных лица репродуктивного возраста составляли 43,97%.

Контрольную группу составляли 20 пациентов, которые не страдали заболеваниями печени и желчных путей, с негативными результатами на маркеры гепатита В и С.



**Диаграмма 1. Распределение больных циррозом печени в зависимости от пола**

Распределение больных по возрасту проводили в соответствии возрастными градациями, рекомендованными ВОЗ (табл. 1).

**Таблица 1.**

**Распределение больных по возрасту**

Группа	Возраст больных, лет				
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
<b>Контроль. группа</b> n=20	5 (25,0%)	5 (25,0%)	5 (25,0%)	3 (15,0%)	2 (10,0%)
<b>I группа</b> n=30	3 (2,13%)	11 (7,80%)	10 (7,09%)	3 (2,13%)	3 (2,13%)
<b>II группа</b> n=20	3 (2,13%)	3 (2,13%)	4 (2,83%)	6 (4,25%)	4 (2,83%)
<b>III группа</b> n=30	2 (1,42%)	1 (0,71%)	3 (2,13%)	9 (6,38%)	15 (10,63%)
<b>IV группа</b> n=20	1 (0,71%)	2 (1,42%)	6 (4,25%)	6 (4,25%)	5 (3,55%)
<b>V группа</b> n=21	2 (1,42%)	1 (0,71%)	2 (1,42%)	4 (2,84%)	12 (8,51%)
<b>VI группа</b> n= 20	5 (3,55%)	4 (2,84%)	4 (2,84%)	5 (3,55%)	2 (1,42%)
<b>Итого</b>	16 (11,36%)	23 (15,61%)	30 (20,56%)	31 (23,40%)	41 (29,07%)

Как видно из таблицы, больные в возрасте 20-29 лет составили 16 (11,36%), 30-39 лет 23 (15,61%), 40-49 лет – 30(20,56%), 50-59 лет – 31 (23,40%) и 60-69 лет 41 (29,07%) больных.

Диагноз цирроза печени устанавливался согласно классификации Чайлда-Пью на основе диагностических критериев.

В контрольную группу были включены 20 практически здоровых лиц, не имеющих в анамнезе поражений печени и жирового гепатоза. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Всем пациентам исследовали общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, биохимические анализы на общий белок, белковые фракции, ферменты, определение маркеров вируса гепатита В, С и D, адгезию, агрегацию тромбоцитов, проводилась ультразвуковая диагностика (УЗИ) и мультиспектральная компьютерная томография (МСКТ) печени и селезенки.

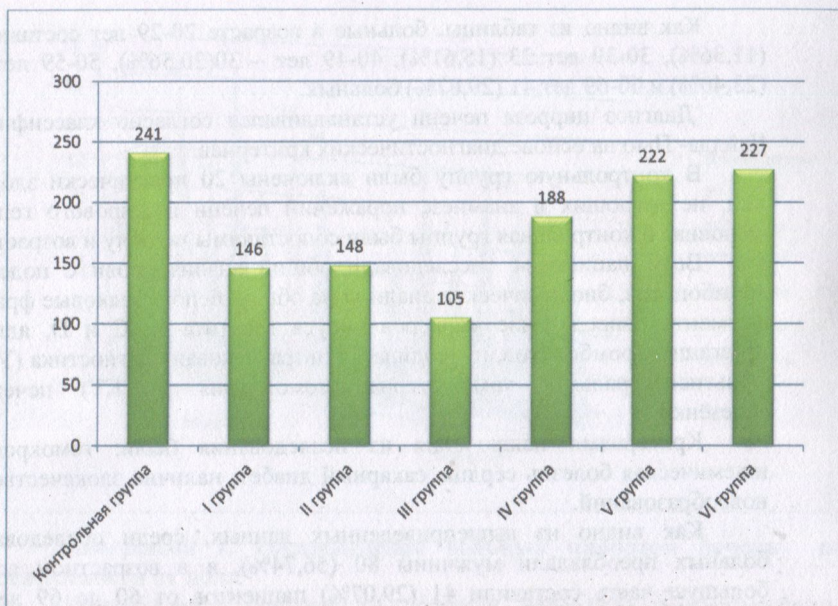
Критериями исключения из исследования были: гемохроматоз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, наличие злокачественных новообразований.

Как видно из вышеприведенных данных, среди обследованных больных преобладали мужчины 80 (56,74%), а в возрастном аспекте большую часть составили 41 (29,07%) пациентов от 60 до 69 лет. По тяжести цирроза печени обследованные больные состояли из пациентов В класса по Чайлду-Пью. Установить давность заболевания хроническим гепатитом у больных не всегда удавалось, нередко впервые больные обращались к врачу с жалобами на увеличение размеров живота, т.е. на стадии декомпенсации цирроза печени. Кроме того, у 24 больных в качестве сопутствующих заболеваний фигурировали анемия, хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и 12перстной кишки и т.п.

Для исследования сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза было проведено общий анализ периферической крови с подсчетом тромбоцитов, адгезивная, агрегационная функции тромбоцитов, исследование миелограммы для характеристики мегакариоцитарного ряда костного мозга.

### Результаты и обсуждение

Исследования гемограммы показали, что в основных группах с циррозом печени имеется отчетливая тенденция к умеренной тромбоцитопении. Так среднее значения тромбоцитов у больных I группы составило  $146 \pm 26,9 \times 10^9/\text{л}$ , а у пациентов II группы этот показатель был  $148 \pm 27,9 \times 10^9/\text{л}$ , в III группе количество тромбоцитов было значительно снижено –  $105 \pm 23,5 \times 10^9/\text{л}$ . В IV, V и VI группах количество тромбоцитов было в пределах нормы, что составляло  $188 \pm 23,9 \times 10^9/\text{л}$ ,  $222 \pm 34,5 \times 10^9/\text{л}$  и  $227 \pm 30,5 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. Количество тромбоцитов в контрольной группе был  $241 \pm 37,6 \times 10^9/\text{л}$  (диаграмма 2).



**Диаграмма 2. Количество тромбоцитов в обследованных группах**

Тромбоцитопения чаще выявлялась у больных с ЦП С вирусной этиологии и выявляется в 1,5 раза чаще чем при ЦП В вирусной этиологии.

Наиболее частой причиной тромбоцитопении в I и II группах являлась панцитопения в результате гиперспленизма при циррозе печени. 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 I и II группах  $3,08 \pm 0,32 \times 10^{12}/л$  и  $3,02 \pm 0,17 \times 10^{12}/л$  соответственно, количество эритроцитов в III группе составило  $3,26 \pm 0,31 \times 10^{12}/л$  и в IV группе  $3,36 \pm 0,32 \times 10^{12}/л$ . В V и VI группах этот показатель был незначительно снижен от данных контрольной группы:  $3,47 \pm 0,53 \times 10^{12}/л$  и  $3,46 \pm 0,37 \times 10^{12}/л$  соответственно, а у 20 больных контрольной группы количество эритроцитов было  $4,22 \pm 0,27 \times 10^{12}/л$ . Анемия тяжелой степени чаще была диагностирована у больных, перенесших кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, в I и II группах (табл.2).

Таблица 2.

## Показатели периферической крови у больных ЦП и ХВГ

Группы	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$
Контрольная группа n=20	$241 \pm 37,6$	$4,22 \pm 0,27$	$6,25 \pm 0,9$
I группа, n=30	$146 \pm 26,9^*$	$3,08 \pm 0,32^{**}$	$3,2 \pm 0,26^{**}$
II группа, n=20	$148 \pm 27,9^*$	$3,02 \pm 0,17^{***}$	$3,14 \pm 0,19^{**}$
III группа, n=30	$105 \pm 23,5^{***}$	$3,26 \pm 0,31^*$	$3,32 \pm 0,28^{**}$
IV группа, n=20	$188 \pm 23,9$	$3,36 \pm 0,32^*$	$3,45 \pm 0,25^{**}$
V группа, n=21	$222 \pm 34,5$	$3,47 \pm 0,53$	$6,01 \pm 0,68$
VI группа, n=20	$227 \pm 30,5$	$3,46 \pm 0,37$	$5,53 \pm 0,74$

Примечание: \*-P<0.05, \*\*-P<0.01, \*\*\*-P<0.001 достоверно по отношению к контрольной группе.

Так, у 9 (30%) больных I группы и у 7 (35%) больных II группы количество лейкоцитов было снижено и в среднем составляло  $3,2 \pm 0,26 \times 10^9/\text{л}$  и  $3,14 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$  соответственно. в III и в IV группе больных имелись снижение количества лейкоцитов, что  $3,32 \pm 0,28 \times 10^9/\text{л}$  и  $3,45 \pm 0,25 \times 10^9/\text{л}$ . В V и VI группах этот показатель не отличался от показателя контрольной группы:  $6,01 \pm 0,68 \times 10^9/\text{л}$ ,  $5,53 \pm 0,74 \times 10^9/\text{л}$  и  $6,25 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$  соответственно (диаграмма 3).

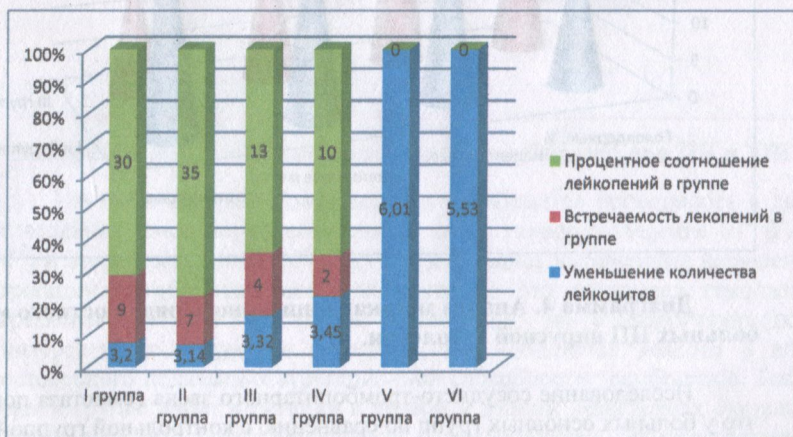
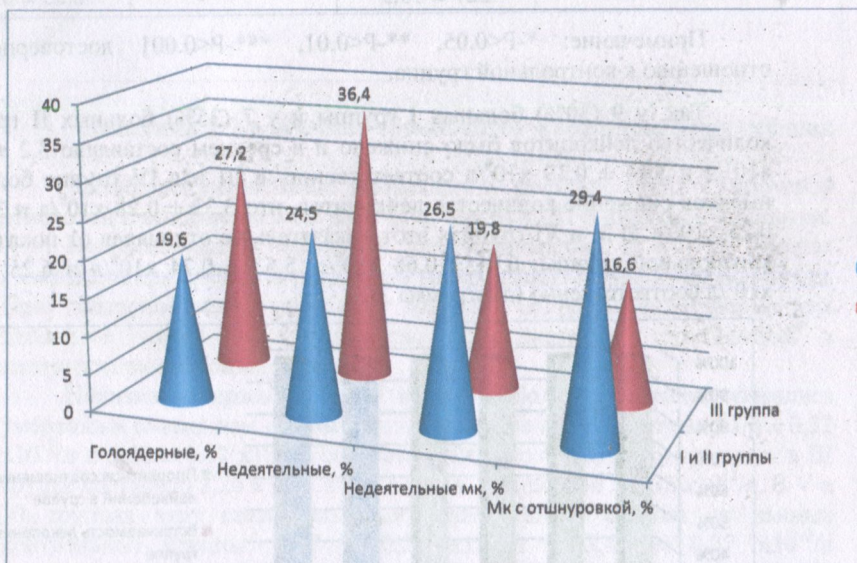


Диаграмма 3. Количество лейкоцитов у больных ЦП и ХВГ.

Причиной тромбоцитопении при циррозе печени В и В+Д вирусной этиологии являлось в основном гиперспленизм. Хотя гиперспленизм при циррозе печени С вирусной этиологии был намного меньше, чем при циррозе печени В и В+Д вирусной этиологии, имелась выраженная тромбоцитопения в этой группе

Для определения причинно-следственных связей тромбоцитопении при циррозах печени вирусной этиологии у 15 больных I и II групп и у 14 больных III группы была проведена стерильная пункция для анализа миелограммы. Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга показал, что в первой группе в костном мозге преобладали тромбоцит содержащие и тромбоцит отшнуровывающие мегакариоциты, а в третьей группе в костном мозге преобладали голоядерные и недейтельные мегакариоциты. Это свидетельствовало о том, что в первой группе больных выработка тромбоцитов в костном мозге не нарушена, а тромбоцитопения является в основном следствием гиперспленизма. При циррозе С вирусной этиологии имеется выраженное угнетение выработки тромбоцитов в мегакариоцитах (диаграмма 4).



**Диаграмма 4. Анализ мегакариоцитарного ряда костного мозга у больных ЦП вирусной этиологии.**

Исследование сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза показало, что у больных основных групп по сравнению с контрольной группой имеет место отчётливое снижение состояния адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов.

Изучение адгезивной способности тромбоцитов показало, что при циррозах печени и хронических вирусных гепатитах В и С этот показатель был отрицательный или снижен у части больных. По данным исследования, в первой группе у 4 (13,33%) больных имелось нарушение адгезии  $13,25 \pm 1,9\%$ , во второй группе у 3 (15%) больных адгезия была отрицательной, у 2 (10%) больных был  $12,2 \pm 2,1\%$ . Наиболее выраженные изменения в адгезивной способности тромбоцитов был выявлен в третьей группе: у 2 (6,67%) больных адгезия была отрицательной, а у 9 (30%) больных адгезия была снижена  $9,73 \pm 5,9\%$ . У больных четвертой группы только у одного больного адгезия тромбоцитов была снижена и составила 18%. Показатели адгезивной способности тромбоцитов оказались мало отличались от данных контрольной группы:  $30,2 \pm 4,6\%$ ,  $34,2 \pm 6,2\%$  и  $31,5 \pm 8,5\%$  соответственно (диаграмма 5).

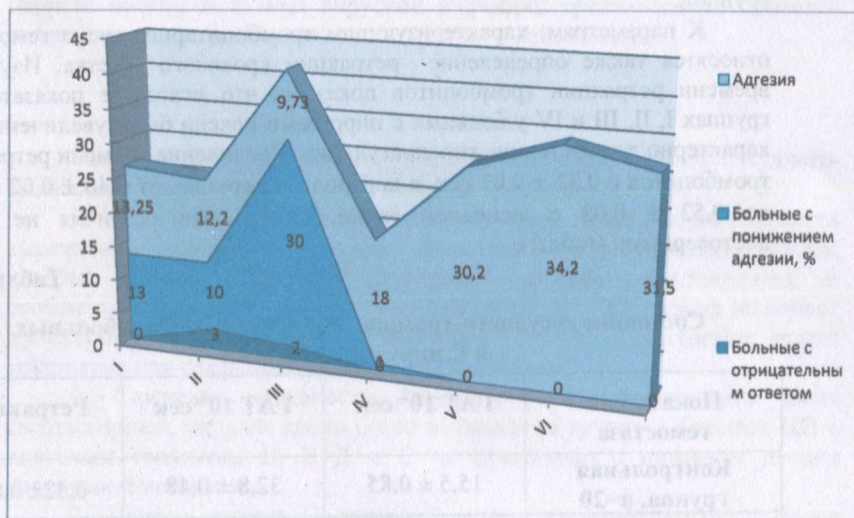


Диаграмма 5. Адгезивная способность тромбоцитов при ЦП и ХВГ

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 выраженные нарушения агрегации тромбоцитов, особенно наглядно это показывал гемолизат-агрегационный тест во втором разведении: на субпороговую дозу универсального индуктора агрегации, где выявляется реакция в виде достоверного подавления агрегационной способности тромбоцитов. Так, в первой группе время агрегации в первом и втором разведениях оказалось удлиненным, что свидетельствовало о преобладании гипокоагуляции и составило  $112,17 \pm 12,16$  сек и  $138 \pm 8,70$  сек. соответственно. Во второй



группе наблюдались аналогичные изменения двух разведений:  $108,35 \pm 9,75$  и  $137,05 \pm 1,47$  сек. В третьей группе ГАТ  $10^{-2}$  был  $77,9 \pm 17,37$  сек, ГАТ  $10^{-6}$  составил  $112,83 \pm 21,58$  сек. Показатели ГАТ двух разведений четвертой группы были следующие: ГАТ  $10^{-2}$   $69,75 \pm 13,55$  сек, ГАТ  $10^{-6}$   $115,87 \pm 12,74$  сек. В пятой и шестой группе по показателям ГАТ имелись значительные изменения в сторону гипокоагуляции: ГАТ  $10^{-2}$   $37,57 \pm 5,33$  сек и  $30,85 \pm 6,65$  сек, ГАТ  $10^{-6}$   $73,90 \pm 18,93$  сек и  $52,3 \pm 9,02$  сек. соответственно. В контрольной группе эти показатели были следующие: ГАТ  $10^{-2}$   $15,5 \pm 0,85$  сек и ГАТ  $10^{-6}$   $32,8 \pm 0,48$  сек.

Выраженное снижение агрегационных свойств тромбоцитов наблюдалось в первом и втором разведениях гемолизат-агрегационного теста в I, II, III и IV группах. У больных V и VI групп с хроническими гепатитами B и C также имелись значительные нарушения гемолизат-агрегационного теста в двух разведениях по сравнению с контрольной группой.

К параметрам, характеризующим тромбоцитарное звено гемостаза, относятся также определение ретракции кровяного сгустка. Изучение времени ретракции тромбоцитов показало, что исходные показатели в группах I, II, III и IV у больных с циррозами печени были увеличены, что характерно для состояния гипокоагуляции. Увеличение времени ретракции тромбоцитов с  $0,32 \pm 0,02$  сек. в контрольной группе, до  $0,46 \pm 0,02$  сек. и до  $0,52 \pm 0,02$  с. основной групп, однако эти различия не были достоверными (табл.3).

Таблица 3.

Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ЦП В и С вирусной этиологии

Показатели гемостаза	ГАТ $10^2$ сек	ГАТ $10^6$ сек	Ретракция
Контрольная группа, n=20	$15,5 \pm 0,85$	$32,8 \pm 0,48$	$0,32 \pm 0,02^*$
I группа, n=30	$112,17 \pm 12,16^{***}$	$138 \pm 8,70^{****}$	$0,50 \pm 0,01^{***}$
II группа, n=20	$108,35 \pm 9,75^{***}$	$137,05 \pm 1,47^{***}$	$0,52 \pm 0,02^{***}$
III группа, n=30	$77,9 \pm 17,37^{***}$	$112,83 \pm 21,58^{***}$	$0,47 \pm 0,02^{***}$
IV группа, n=20	$69,75 \pm 13,55^{***}$	$115,87 \pm 12,74^{***}$	$0,46 \pm 0,02^{***}$
V группа, n=21	$37,57 \pm 5,33^{***}$	$73,90 \pm 18,93^*$	$0,38 \pm 0,02^*$
VI группа, n=20	$30,85 \pm 6,65^*$	$52,3 \pm 9,02^*$	$0,40 \pm 0,02^*$

Примечание: \* -  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$  достоверно по отношению к контрольной группе.

Гематокритный показатель в исследуемых группах был ниже нормы и колебался в пределах от 30,6% до 28,6%.

Таким образом, проведённое нами изучение показателей тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза у больных циррозом печени вирусной этиологии показало наличие существенных отклонений в сторону гипокоагуляционного сдвига. Это проявлялось тромбоцитопенией, ухудшением адгезивных и особенно агрегационных свойств тромбоцитов уже на стадии хронического гепатита. Надо отметить, что понижение активности сосудисто-тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови более выраженным в группе у больных ЦП с вирусным гепатитом В, В+Д и С по сравнению с циррозом печени невирусной этиологии.

Обобщая изложенное, можно заключить, что цирроз печени С вирусной этиологии сопровождался более существенными изменениями процесса гемоцитопоза в красном костном мозге, в то время как при циррозе печени В и В+Д вирусной инфекции превалировали признаки гиперспленизма: тромбоцитопении, анемии и лейкопении.

### **Заключение**

Таким образом, проведённое нами изучение показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза показало:

1. У больных с циррозом печени вирусной этиологии наблюдаются выраженные нарушения в системе гемостаза в сторону гипокоагуляции, которые обусловлены тромбоцитопенией, снижением адгезивных, и особенно, агрегационных свойств тромбоцитов. Эти изменения начинают проявляться уже на стадии хронического гепатита и достигают своего максимума при сформированных циррозах печени.

2. Снижение активности сосудисто - тромбоцитарного звена свёртывающей системы крови более выражено в группе у больных ЦП с вирусным гепатитом В, В+Д и С по сравнению с циррозом печени невирусной этиологии.

3. Цирроз печени С вирусной этиологии сопровождался более существенными изменениями процесса гемоцитопоза в красном костном мозге, в то время как при циррозе печени В и В+Д вирусной этиологии превалировали признаки гиперспленизма: тромбоцитопения, анемия и лейкопения.

## Рекомендуемая литература

1. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б., Мадрахимов А.Л. Патология системы гемостаза у больных с циррозом печени вирусной этиологии. //Международный конгресс Гематологов и Трансфузиологов Узбекистана. Сборник научных трудов. 2015, С 209-212.
2. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мусаева Н.Б. и др. Диагностика геморрагического синдрома у больных с циррозом печени вирусной этиологии. //Инфекция, иммунитет и фармакология. 2015. №1. С 32-37.
3. Воробьев П.А. Диагностика и лечение патологии гемостаза / П.А. Воробьев.- М.: Ньюдиамед, 2011.- 410 с.].
4. Иноятова Ф.Х., Бабаджанова Ш.А., Курбанова Н.Н., Курбонова З.Ч. Гемостаз: основные принципы функционирования, методы оценки, патофизиологические аспекты. /Методическое пособие. Ташкент. -2014. 46 с.
5. Куркина И.А., О.С. Волкова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин. Геморрагический синдром при циррозе печени //Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – 2012. - №6. – С. 14-21.
6. Курбанова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Мусаева Н.Б. и др. Сравнительная характеристика цитопенического синдрома у больных циррозом печени В и С вирусной этиологии.
7. Юшук Н.Д. Эпидемиология инфекционных болезней: учебное пособие. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. – 496с.
8. Amarapurkar Pooja D, Amarapurkar Deepak N. Management of coagulopathy in patients with decompensated liver cirrhosis // International journal of hepatology. - 2011. - Vol. 2011. – P. 74-78.
9. Lisman T., Robert J. Porte. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. //Blood/- 2010. –vol 116 №6 P. 878-885.
10. Monroe D.M. The coagulation cascade in cirrhosis //Clin Liver Dis. – 2009. – Vol. 13 (1). – P. 1–9. ,
11. Pluta A, Gutkowski K, Hartleb M. Coagulopathy in liver deaseases. //Advanced in Medical Sciences. – 2010. – Vol. 55 (1). –P. 16-21.
12. Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis // Curr Opin Hematol. – 2015. – Vol. 22. – P. 406.].

**“Sharq” NMAK**  
**100000.Toshkent sh., Buyuk Turon,41**  
**Adadi 100nusxa. Foydalanish muddadi cheklanmagan.**  
**TSt 29-036:2009.**