

УДК: 616.366-002:617-089:612.013:616.12

## Кардиальные нарушения и система гемостаза у больных хроническим калькулезным холециститом до оперативного лечения

М.Ю. Пластун

*Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь***Ключевые слова:** кардиальные нарушения, хронический калькулезный холецистит, фибринолиз, свертывающая система

Состояние гемостаза и фибринолиза у больных хроническим калькулезным холециститом привлекало внимание исследователей с того времени, когда были разработаны соответствующие методы изучения вышеуказанных систем [1,8]. На сегодняшний день по этой тематике накоплен значительный объем отечественной и зарубежной информации, которая несомненно оказывает большое влияние на понимание патогенетических процессов хронического калькулезного холецистита (ХКХ), выбор адекватных диагностических и лечебных программ, а также формирование прогноза болезни [2,3,4,7,9]. Вместе с тем необходимо отметить, что не все исследователи единодушны в трактовке показателей активности свертывающей и фибринолитической систем у больных ХКХ. В частности, ряд авторов отмечает у пациентов ХКХ в фазе обострения, угнетение общей коагулирующей способности крови на фоне ингибиции антисвертывающего потенциала. Причем эти изменения наблюдаются у данной категории больных независимо от уровней билирубина в крови [4]. Другими исследователями были зарегистрированы повышение коагулирующей активности крови только в первые послеоперационные дни, после которых все показатели фибринолиза, гемостаза, в том числе и тромбоцитарного, не выходили из диапазона нормы [2].

Неоднозначность оценки активности гемостаза и фибринолиза несомненно может быть связана с наличием сопутствующих заболеваний. Примером могут служить заболевания сердечно-сосудистой системы. В частности, нарушением реологических

свойств крови сопровождается артериальная гипертензия. При этом существует прямая корреляционная связь между уровнем артериального давления и степенью гипервязкого синдрома [5,10]. В ряде исследований отмечается усиление агрегационной способности тромбоцитов у больных гипертонической болезнью [11]. Наблюдаемая при активации тромбоцитов гиперпродукция тромбоксана А<sub>2</sub> (ТА<sub>2</sub>) рассматривается как существенный фактор, инициирующий артериальную гипертензию. Немаловажным в данной ситуации является то, что в процессе активации тромбоцитов выделяются медиаторы, повышающие риск тромботических осложнений. Роль триггеров вышеуказанной биологической реакции отводится другим биологически активным веществам, среди которых присутствует фермент последней фазы коагуляционного каскада тромбин [1].

Известно, что даже кратковременная ишемия миокарда обуславливает угнетение реакций фибринолиза. При этом существенно страдает активность активаторного звена, что влечет за собой в конечном итоге снижение уровня эффекторного фермента – плазмина [6].

Длительная же ишемия миокарда также характеризуется ингибицией фибринолиза, повышением активности коагулирующего потенциала крови и тромбоцитарного гемостаза за счет усиления контактной активности тромбоцитов [6].

В связи со сказанным выше нами была поставлена цель исследования: изучить особенности показателей фибринолиза и свертывающей системы крови у больных ХКХ в предоперационном периоде

Табл. 1

Показатели активности фибринолитической и свертывающей систем крови у больных с кардиальными проявлениями на фоне хронического калькулезного холецистита (М±м)

Показатели	Группы больных		
	Норма n=20	I группа больных n=50	II группа больных n=58
Фибриноген, г/л	2,74±0,12	2,81±0,08 p1>0,05	3,61±0,15 p1<0,05; p2<0,05
Антитромбин III, %	100,0±2,2	96,1±2,5 p1>0,05	87,3±2,4 p1<0,01; p2<0,05
Урокиназная активность, %	100,0±5,02	91,4±4,4 p1>0,5	92,3±4,3 p1>0,5; p2>0,5
Активаторная активность крови, %	100,0±2,3	92,8±2,2 p1<0,05	84,6±2,1 p1<0,01; p2<0,05
Антиактиваторная активность крови, %	100,0±3,7	92,4±2,9 p1<0,05	108,7±3,4 p1<0,05; p2<0,01
Быстродействующие антиплазмины, %	100,0±4,1	110,1±2,4 p1<0,05	119,3±2,6 p1<0,05; p2<0,05
Медленнодействующие антиплазмины, %	100,0±3,4	108,4±4,1 p1>0,5	112,8±4,2 p1<0,05; p2>0,5
Плазмин, %	100,0±4,5	88,3±2,6 p1<0,01	82,1±2,3 p1<0,01; p2>0,05
Плазминоген, %	100,0±5,5	88,2±3,4 p1<0,01	85,4±3,4 p1<0,05; p2>0,5
Суммарная фибринолитическая активность, %	100,0±5,2	91,5±3,25 p1<0,05	83,1±2,6 p1<0,01; p2<0,05

Примечание: p1 – достоверность различий по сравнению с нормой; p2 – достоверность различий по сравнению с I группой.

в зависимости от сопутствующей кардиальной патологии.

### Материал и методы

Обследованы 108 больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) с длительностью заболевания более 5 лет (100 женщин и 8 мужчин) в возрасте 30-85 лет. Все больные были разделены на 2 группы: 1-ю опытную группу составило 50 пациентов (42 женщины, 6 мужчин), не имевших каких-либо симптомов, указывающих на патологию сердечно-сосудистой системы. Во 2-ю группу – 58 пациентов (56 женщин, 2 мужчин) вошли больные с теми или иными кардиальными нарушениями. Верификация сопутствующей кардиальной патологии проводилась на основании жалоб, сбора анамнеза заболевания и жизни, наследственно-семейного анамнеза, клинической картины заболевания, данных объективного осмотра, лабораторно-инструментальных методов исследования (ОАК, ОАМ, гликемия, биохимические анализы крови, офтальмоскопия, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭхоКГ).

Показатели гемостаза и фибринолиза определялись стандартными методиками с использованием реактивов НПФ "SIMKO Ltd." (Россия), антиактиваторная активность крови исследовалась методом Bennet (1967).

В качестве физиологического контроля были использованы результаты обследования 20 здоровых лиц (15 женщин, 5 мужчин) в возрасте от 18 до 61 года. Все больные были обследованы в

предоперационном периоде.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием вариационной статистики на основе программы Statistica 5,0 for Windows.

### Результаты и обсуждение

Было выявлено, что концентрация фибриногена в крови у обследуемых больных не выходит за пределы физиологического диапазона. Несмотря на то, что концентрация этого белка у больных ХКХ с кардиальными нарушениями в среднем выше, чем у практически здоровых лиц соответствующего возраста (p1<0,01) – 3,61±0,15 г/л при норме 2,74±0,12 г/л. Полученный показатель нельзя считать патологическим. У больных ХКХ без кардиальных нарушений уровень фибриногена в крови (2,81±0,08 г/л), также находится в диапазоне физиологических колебаний.

Анализ активности антитромбина III (АТ III) показал, что для больных ХКХ характерно угнетение активности этого антикоагулянта, наблюдающееся у пациентов с кардиальными нарушениями. Так, именно во II группе больных этот показатель составил 87,3±2,4, при норме 100,0±2,2% (p<0,01). Тогда как у пациентов без кардиальных нарушений активность АТ III достигала 96,1±2,5%, т.е. на 3% меньше нормы, но эта разница не достигала степени статистической достоверности (p<0,1). При последующем сравнении полученных показателей антикоагулянтной активности ниже, нежели в группе больных ХКХ без кардиальных осложнений

и в этом случае различия были достоверны ( $p < 0,05$ ).

В процессе изучения системы фибринолиза были получены данные, свидетельствующие об угнетении функциональной активности этой системы гомеостаза. В частности, суммарная фибринолитическая активность (СФА) была снижена у больных ХКХ без кардиальных нарушений. Полученный показатель составил  $91,5 \pm 3,25\%$ , что меньше нормы ( $p < 0,05$ ). В большей степени СФА была снижена в группе пациентов с кардиальными нарушениями на фоне ХКХ. Выявленный показатель  $83,1 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,01$ ) соответственно не достигал пределов физиологического диапазона. Сравнительный анализ показал, что степень угнетения СФА у больных второй группы была значительно большей, чем у больных ХКХ без кардиальных нарушений, поскольку зарегистрированная разница оказалась статистически достоверной ( $p < 0,05$ ).

В ходе исследования отдельных компонентов системы фибринолиза было выявлено, что урокиназная активность у больных ХКХ с кардиальными нарушениями составила соответственно  $92,3 \pm 4,3\%$  и у больных без кардиальных нарушений  $91,4 \pm 4,4\%$ , что не было достоверно ниже нормы ( $p > 0,5$ ). Низкий уровень активатора был зафиксирован в периферической крови обследуемых больных – соответственно  $92,8 \pm 2,2\%$  у больных ХКХ без кардиальных нарушений ( $p < 0,05$ ) и  $84,6 \pm 2,1\%$  ( $p < 0,01$ ) – в группе пациентов с кардиальными нарушениями.

Сниженными оказались и концентрации плазминогена и плазмина. При этом степень снижения существенно не зависела от наличия кардиальных нарушений на фоне основного заболевания. Так, концентрация профермента во второй группе больных была снижена относительно нормы на  $14,6\%$  ( $p < 0,05$ ), в первой группе – на  $11,8\%$  ( $p < 0,01$ ). Между собой указанные показатели были практически равны ( $p > 0,5$ ).

Также практически в равной степени была снижена в крови активность эффекторного энзима плазмина, которая составила соответственно –  $82,1 \pm 2,3\%$  ( $p < 0,01$ ) у больных ХКХ с кардиальными нарушениями и  $88,3 \pm 2,6\%$  ( $p < 0,01$ ) в группе больных без вышеуказанной сопутствующей патологии.

Активность ингибиторного звена системы фибринолиза изучалась на примере определения содержания у обследуемого контингента медленно- и быстродействующих антиплазминов. Активность последних оказалась повышенной. Причем уровень быстродействующих антиплазминов был несколько более высоким, чем антиплазминов замедленного действия.

В частности, у больных ХКХ с кардиальными нарушениями концентрация быстродействующих антиплазминов составила  $119,3 \pm 2,6\%$ , что на  $19,3\%$  выше, чем в группе практически здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). В первой группе больных этот показатель превысил норму – на  $10,1\%$  ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем, при сравнении вышеуказанных показателей между собой выявленное различие не было достоверным

( $p > 0,5$ ). Несколько в меньшей степени была повышена в крови концентрация медленнодействующих антиплазминов, но она превысила норму только у больных ХКХ с кардиальными нарушениями –  $112,8 \pm 4,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

Активность антиактиватора в крови больных ХКХ с кардиальными нарушениями превысил норму на  $7,7\%$  ( $p < 0,05$ ) и составил  $108,7 \pm 3,4\%$ , тогда как у больных ХКХ без кардиальных нарушений данный показатель составил  $92,4 \pm 2,9\%$ , т.е. был, напротив, ниже нормы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у исследуемого нами контингента больных регистрируется умеренное снижение активности фибринолиза и антикоагулянтного звена свертывающей системы. В большей степени вышеуказанные сдвиги характерны для больных ХКХ с кардиальными нарушениями, что вполне понятно, учитывая характер сопутствующей патологии. На первый взгляд выявленные изменения гемостаза и фибринолиза прогностически не опасны. По крайней мере, геморрагические осложнения в операционном и послеоперационном периодах маловероятны.

Вместе с тем возникновение тромботических осложнений в небольшом числе случаев все таки возможно [6]. По всей видимости это в большей степени касается больных, имеющих такие сопутствующие заболевания как ИБС, гипертоническую болезнь, симптоматическую гипертензию или аритмии. Вместе с тем необходимо помнить, что у значительной части пациентов, страдающих ХКХ и имеющих кардиальные нарушения, развивается так называемый холецисто-кардиальный синдром, описанный еще С.П. Боткиным. Симптоматика последнего в большинстве случаев благополучно исчезает после успешного оперативного лечения [3]. К сожалению, сведений о состоянии системы гемостаза и фибринолиза у больных с холецисто-кардиальным синдромом нет и это затрудняет диагностику, определение прогноза и выбор адекватной лечебной тактики.

## Выводы

Для больных ХКХ в сочетании с кардиальными нарушениями характерно снижение антикоагулянтной активности крови на фоне угнетения функциональной активности системы фибринолиза, проявляющееся в повышении концентрации антиплазминов, активности антиактиватора в крови с параллельным уменьшением уровня активатора плазминогена, плазминогена и плазмина.

У больных ХКХ без кардиальных нарушений наблюдается снижение активности ингибиторного звена и содержания компонентов образования плазмина, происходящее на фоне нормальной активности системы свертывания крови.

С целью верификации изменений гемостаза и фибринолиза, имеющих прогностическое значение, больные ХКХ в сочетании с кардиальными наруше-

ниями должны быть стратифицированы для исключения рефлекторной симптоматики, присущей холецисто-кардиальному синдрому.

### Литература

1. Баркаган Э.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / Э.С. Баркаган, А.П. Мамот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 280 с.
2. Божко П.П., Бондаренко Н.М. Свертываемость крови у больных острым холециститом, осложненным механической желтухой // Гастроэнтерология. - №7. – 1975. – С.11 – 14.
3. Губергриц Н.Б. Желчнокаменная болезнь в лекциях С.П. Боткина // Университетська клініка. - Том 4, №1 - 2008 ДонНМУ. – С.56-67
4. Дзяк В.Н., Коваль А.А., Лозенко В.П., Курамова Ф.Т. Свертываемость и фибринолиз при заболеваниях печени и желчных путей // Гастроэнтерология. - №7. – 1975. – С.35 – 40.
5. Кеledgeва Э.В. Активность свертывающей и фибринолитической систем крови у пациентов пожилого и старческого возраста с гипертонической болезнью // Кровообіг та гемостаз. - №2. – 2007. – С.22-25.
6. Котін В.З., Черемиський А.П., Кутєпов С.Б. Коронарний аспект електрокардіограми у пацієнтів із захворюваннями жовчного міхура // Шпитальна хірургія. - №3. – 2007. – С.64-67.
7. Лыс П.В. Фибринолитическая активность крови при хирургических заболеваниях печени и желчных путей / в кн. Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. – Саратов, 1973. – С.249-250.
8. Мамот А.П. Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики. – СПб.: Формат, 2006. – 208 с.
9. Пирузян Г.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и адаптационные возможности у больных калькулезным холециститом // Клин. мед. – 2005. – Т.83, №3. – С.38-42.
10. Тацук В.К., Шорікова А.В., Гін зуляк М.О., Шоріков Е.І. Стан згортальної, протизгортальної, фібринолітичної систем крові, показники системного протеолізу на тлі структурних змін сонних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця // Кровообіг та гемостаз. – 2006. - №4. – С.39-44.
11. Цимбалова Т.Е., Баринов В.Г., Кудряшова О.Ю., Затеищиков Д.А. Система гемостаза и артериальная гипертензия // Новости кардиологии. – 2009. – С.1-18.

## Кардіальні порушення та система гемостазу у хворих на хронічний калькульозний холецистит до оперативного лікування

М.Ю. Пластун

У 108 хворих хронічним калькульозним холециститом (ХКХ) вивчено комплекс показників згортання крові та параметрів фібринолітичної системи. Виявлено, що для хворих ХКХ з кардіальними порушеннями характерно зниження антикоагулянтної активності крові на тлі пригнічення функціональної активності системи фібринолізу. У хворих ХКХ без кардіальної патології спостерігається тільки пригнічення фібринолізу, що проявляється в зниженні активності його інгібіторної ланки і змісту компонентів утворення плазміну, що відбуваються на тлі нормальної активності системи згортання крові.

Ключові слова: кардіальні порушення, хронічний калькульозний холецистит, фібриноліз, згортаюча система.

## Cardial disturbances and the hemostasis system in patients with chronic calculouse cholecystitis in predoperative treatment

M.Y. Plastun

A range of indicators of blood coagulation and fibrinolytic system parameters have been studied in 108 patients with chronic calculouse cholecystitis. It has been revealed that for patients with cardiac disorders is characteristic the reduction of anticoagulant blood activity on the background of the functional activity of fibrinolysis. The patients with chronic calculouse cholecystitis without cardiac pathology are observed to have only inhibition of fibrinolysis, decrease of fibrinolysis inhibitors activity and transformation of plasminogen into plasmin. It is takes place in normal activities of coagulation.

Key words: cardiac disorders, chronic calculouse cholecystitis, fibrinolysis, coagulation.