

© ГАЛЕЕВА Н.В., КРАВЧЕНКО И.Э., 2018

УДК 616-005.1-08:616.36-002.2

Галеева Н.В., Кравченко И.Э.

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, г. Казань, Россия, ул. Бутлерова, д. 49

Цель исследования – выявить особенности гемостаза у больных хроническим гепатитом С в динамике естественного течения заболевания.**Материалы и методы.** Показатели гемостаза у 535 больных хроническим гепатитом С оценивались по числу тромбоцитов, степени их агрегации с применением индуктора аденозинтрифосфата и без него (спонтанная агрегация тромбоцитов). Коагуляционный гемостаз анализировали по активированному частичному тромбопластиновому времени, антитромбину III, протромбиновому индексу, протромбиновому времени, концентрации фибриногена в плазме и международному нормализованному отношению. Условно пациенты, исходя из числа Tr, характерных для фаз синдрома ДВС были разделены на 3 группы: I гр. – гиперкоагуляции; II-переходная фаза между гипер- и гипокоагуляцией и III- гипокоагуляции, куда вошли и больные с циррозом печени. **Результаты и обсуждение.** Независимо от фазы синдрома ДВС у больных хроническим гепатитом С наблюдалось повышение агрегации Tr с ростом максимальной амплитуды. Основная масса исследуемых показателей коагуляционного гемостаза указывала на состояние гипокоагуляции у больных хроническим гепатитом С – это значимое повышение активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового времени, международного нормализованного отношения и снижение уровня фибриногена в изучаемых группах по фазам ДВС – синдрома. Противоположно менялось значение антитромбина III, который снижался, что тянет плазменный гемостаз в сторону гиперкоагуляции. **Заключение.** При хроническом гепатите С наблюдались все фазы синдрома ДВС с нарушениями тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Установлено разнонаправленное изменение показателей гемостаза, приобретающее в значительной части случаев характер латентного течения ДВС – синдрома.**Ключевые слова:** агрегация тромбоцитов; гемостаз; хронический гепатит С.**Для цитирования:** Галеева Н.В., Кравченко И.Э. Показатели гемостаза у больных хроническим гепатитом С. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23(6): 279-285. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-6-279-285>.

Galeeva N.V., Kravchenko I.E.

INDICATORS OF HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Federal state budgetary educational institution of higher education "Kazan state medical University" of the Ministry of health of the Russian Federation, 49, str. Butlerova, 420012, Kazan', Russia

Goal of the study is to reveal the particular features of hemostasis in patients with chronic hepatitis C in dynamics of natural course of disease. **Materials and methods.** The indices of hemostasis in 535 patients with chronic hepatitis C were assessed by the number of platelets, degree of their aggregation with the use of inductor of adenosine triphosphate and without it (spontaneous aggregation of platelets). Coagulative hemostasis was analyzed by the activated partial thromboplastin time, antithrombin III, prothrombin ratio, prothrombin time, fibrinogen concentration in plasma and international normalized ratio. Based on the number of Tr, typical for the disseminated intravascular coagulation syndrome, conditionally the patients were divided into 3 groups: I group – hypercoagulability; II – transient phase between hyper and hypocoagulation and III- hypocoagulation, which also included patients with liver cirrhosis. **Results and discussion.** Independent on the phase of disseminated intravascular coagulation syndrome, increase of aggregation of Tr with the growth of maximal amplitude was observed. The main part of studied indices of coagulative hemostasis indicated at the condition of hypocoagulation in patients with chronic hepatitis C – this is significant increase of activated partial thromboplastin time, prothrombin time, international normalized ratio and decrease of fibrinogen concentration in the studied groups by the phases of disseminated intravascular coagulation syndrome. Value of antithrombin III changed oppositely, it decreased, so that plasma hemostasis tends to the hypercoagulation. **Conclusion.** Under the chronic hepatitis C all phases of disseminated intravascular coagulation syndrome were observed with the disorder of thrombotic coagulative hemostasis. There was followed up multidirectional change of hemostasis which obtained in the most cases character of delirious course of disseminated intravascular coagulation syndrome.**Key words:** C platelet aggregation; hemostasis; chronic hepatitis C.For citation: Galeeva N.V., Kravchenko I.E. Hemostatic Parameters in patients with chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)* 2018; 23(6): 279-285. (In Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2018-23-6-279-285>.**For correspondence:** Nelly V. Galeeva, candidate of medical Sciences, associate Professor of infectious diseases Department of Kazan state medical University, E-mail: Nelli_04@mail.ru**Information about authors:**Galeeva N.V., <http://orcid.org/0000-0001-5080-6529>Kravchenko I.E., <http://orcid.org/0000-0003-4408-7542>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 03.12.2018

Accepted 12.02.2019

Для корреспонденции: Галеева Нелли Васильевна, канд. мед. наук, доцент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, E-mail: Nelli_04@mail.ru

Учитывая чрезвычайную сложность структуры эпидемического процесса хронического гепатита С (ХГС) и многофакторность его развития [1-4], закономерности течения этой инфекции в полной мере не раскрыты до настоящего времени. Хронические заболевания печени, протекающие с нарушением функции гепатоцитов, оказывают серьезное воздействие на систему гемостаза [5-14]. Тромбоцитарные дисфункции, как проявление гематологических манифестаций, являются частым феноменом у пациентов с хронической патологией печени, включая вирусные, однако их природа и клиническое значение до настоящего времени остаются предметом обсуждения [15-18].

В настоящее время недостаточно изучены нарушения в различных звеньях системы гемостаза при тромбоцитопении, осложняющей течение ХГС. Вместе с тем известно, что поражение ткани печени влияет на функцию системы регуляции агрегатного состояния крови, так как все факторы свертывания и фибринолиза, в основном, синтезируются в печени. В связи с этим заболевания печени приводят к сложным комплексным нарушениям в системе гемостаза, но при этом сохраняется баланс между свертывающей и противосвертывающей системами со сниженным резервом, и этот баланс легко нарушается в ту либо другую сторону, что может привести у пациентов с тяжелыми поражениями печени не только к кровотечению, но и тромбозу [19]. До сих пор нет единого мнения о патогенезе этих состояний при заболеваниях печени, однако не исключается в таких случаях развитие ДВС – синдрома, который может иметь хроническое и латентное течение [19-23]. Не вызывает сомнения, что знания этих процессов поможет выработать лечебную тактику возникающих нарушений при патологии печени.

Цель исследования — выявить особенности некоторых параметров гемостаза у больных ХГС в динамике естественного течения заболевания.

Материалы и методы

Исследование выполнено в период с 2009-2018 гг. на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница им. А.Ф. Агафонова» МЗ РТ г. Казани. Под наблюдением находилось 535 пациентов ХГС (198 женщин и 337 мужчин).

Отбор пациентов проводился методом случайной выборки. Клинический диагноз устанавливался на основании комплексной оценки, включающей изучение анамнеза, клинической картины, определения биохимических параметров, ультразвуковой характеристики печени, а также выявление РНК вируса гепатита С методом ПЦР.

Оценка состояния гемостаза в сосудисто-тромбоцитарном звене проводилась по числу Тг и степени их агрегации методом оптической агре-

гометрии, наиболее точно отражающей функциональную активность Тг [24, 25]. Степень агрегации Тг оценивали по максимальной амплитуде (МА) агрегатограммы с применением индуктора аденозинтрифосфата (АДФ) в двух концентрациях – пороговой (10^{-6} моль/л) и оптимальной (5×10^{-6} моль/л), а также по спонтанной агрегации, которую определяли без индуктора. Агрегация тромбоцитов в богатой тромбоцитами цитратной плазме исследовалась на оптическом агрегометре АР – 2110, ЗАО «СОЛАР» Беларусь. Материалом для исследования служила кровь, стабилизированная 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 9:1.

Коагуляционный гемостаз оценивался по показателям активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса (ПТИ), протромбинового времени (ПВ), концентрации фибриногена в плазме и международного нормализованного отношения (МНО).

Полученные данные были обработаны с помощью программы STATISTICA 10, Microsoft Excel 2007. В нашем случае все рассматриваемые показатели не укладывались в понятие нормального распределения выборочной совокупности при использовании критерия Шапиро-Уилка. В связи с этим для описания выборочного распределения количественных признаков указывали: число (n) объектов исследования, медиану (Me), нижний (25%) и верхний (75%) квартили (Q_1 и Q_3) в формате $Me [Q_1-Q_3]$. Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Учитывая сложность проблемы гемостаза вообще, в том числе и при ХГС, с одной стороны, а с другой – неоднородность наблюдаемых больных в плане длительности заболевания, возраста, степени тяжести и т.д., встал вопрос – как целесообразнее подойти к анализу полученных результатов. Поскольку тромбоцитарный гемостаз один из важных и обязательных проявлений синдрома ДВС, был выбран патогенетический подход – анализировать изменения свертывающей и противосвертывающей систем крови с учетом хорошо известных степеней этого синдрома [20, 22]. Для этого пациенты были разделены на группы, исходя из числа Тг: I группа – соответствовала фазе гиперкоагуляции (число $Tg > 350 \times 10^9/л$, $n=42$); II группа – переходная фаза (ПФ) между гипер- и гипокоагуляцией, которую удачно называют – фазой разнонаправленных сдвигов [26] (число $Tg 350-200 \times 10^9/л$; $n=173$) и III группа – гипокоагуляции (число $Tg < 200 \times 10^9/л$; $n=264$), куда вошли и больные циррозом печени (ЦП, $n=56$).

Таблица 1

Индукцированная и спонтанная агрегации Тг по максимальной амплитуде (%) с разным уровнем Тг ($\times 10^9/\text{л}$), отражающим фазы синдрома ДВС у здоровых и больных ХГС, ЦП в исходе заболевания

Изучаемые группы		АДФ 10 ⁻⁶ М	АДФ 5х10 ⁻⁶ М		Спонтанная
			Иволна	Пволна	
		Ме [Q ₁ -Q ₃]			
Здоровые лица <i>n</i> =47	1	20,2[15-24]	33,2[29-40]	16,5[15-18]	2,3[1,5-3,1]
Гиперкоагуляция Tr>350х10 ⁹ /л <i>n</i> =41	2	31,8[21-36]	39,0[34-48]	19,2[15-22]	2,8[2,5-3,2]
ПФ Tr350-200х10 ⁹ /л <i>n</i> =88	3	34,9[25-47]	40,5[36-48]	20,7[16-26]	3,1[2,3-3,3]
Гипокоагуляция Tr<200х10 ⁹ /л <i>n</i> =102	4	45,9[31-57]	44,0[30-47]	23,7[21-27]	3,9[3,5-4,4]
ЦП Tr<200х10 ⁹ /л <i>n</i> =54	5	42,7[30-56]	38,9[34-43]	24,0[19-29]	3,8[3,4-4,2]
<i>p</i>		<i>p</i> 1-2=0,000	<i>p</i> 1-2=0,002	<i>p</i> 1-2=0,013	<i>p</i> 1-2=0,454
критерий		<i>p</i> 1-3=0,000	<i>p</i> 1-3=0,000	<i>p</i> 1-3=0,000	<i>p</i> 1-3=0,004
Манна-Уитни		<i>p</i> 1-4=0,000	<i>p</i> 1-4=0,000	<i>p</i> 1-4=0,000	<i>p</i> 1-4=0,000
		<i>p</i> 1-5=0,000	<i>p</i> 1-5=0,000	<i>p</i> 1-5=0,000	<i>p</i> 1-5=0,000
		<i>p</i> 2-3=0,020	<i>p</i> 2-3=0,421	<i>p</i> 2-3=0,321	<i>p</i> 2-3=0,105
		<i>p</i> 2-4=0,000	<i>p</i> 2-4=0,026	<i>p</i> 2-4=0,000	<i>p</i> 2-4=0,007
		<i>p</i> 2-5=0,000	<i>p</i> 2-5=0,587	<i>p</i> 2-5=0,000	<i>p</i> 2-5=0,000
		<i>p</i> 3-4=0,002	<i>p</i> 3-4=0,062	<i>p</i> 3-4=0,001	<i>p</i> 3-4=0,032
		<i>p</i> 3-5=0,031	<i>p</i> 3-5=0,042	<i>p</i> 3-5=0,051	<i>p</i> 3-5=0,006
		<i>p</i> 4-5=0,826	<i>p</i> 4-5=0,000	<i>p</i> 4-5=0,738	<i>p</i> 4-5=0,706

Примечание. Ме [Q₁-Q₃] – медиана и межквартильный размах (значения 25-го и 75-го перцентилей). ПФ – переходная фаза (фаза разнонаправленных сдвигов). p – уровни при статистически значимых различиях между группами выделены.

Количество Тг на фоне естественного течения ХГС значительно снижалось по мере прогрессирования инфекционного процесса с нарастающей разницей с показателями здоровых лиц (291 [264-317]). У пациентов в фазу гиперкоагуляции Тг были выше на 22% (354 [344 - 378], $p=0,000$); в фазе ПФ – снижены на 12% (255 [236-282], $p=0,004$); в гипокоагуляцию на 39,5% (176 [116-194], $p=0,000$) и на 69% (91 [68-163], $p=0,000$) при ЦП.

Возраст (Ме[Q₁-Q₃]) наблюдаемых пациентов составил в фазу гиперкоагуляции – 31 [26-35] год; в ПФ – 33 [28-38] года; фазу гипокоагуляции – 39[33-47] лет.

Таким образом, гипокоагуляция чаще регистрировалась у лиц более старшей возрастной группы – у 59,8% (95%ДИ56-64), 320/535 от общего количества больных ХГС. Количество больных в ПФ составило 32,3% (95%ДИ28-36), 173/535 и в фазу гиперкоагуляции – 7,9% (95% ДИ 6-10), 42/535. Доля больных с ЦП в общей когорте в фазе гипокоагуляции составила 21,2% (95%ДИ16-26), 56/320, из них 96,4% (95%ДИ 91-101), 54/56 –это больные с ЦП класса А и 3,6% (95%ДИ 0,5-8), 2/56 – класса В по Child – Turcotte – Pugh.

Проведенное исследование показало, что во всех группах больных наблюдались изменения

функциональной активности Тг по максимальной амплитуде агрегации (табл. 1). Ее амплитуда значительно отличалась от уровня здоровых лиц во всех изучаемых группах больных по рассматриваемым видам агрегации Тг. Исключение составила МА спонтанной агрегации у больных ХГС в фазе гиперкоагуляции. При пороговой дозе АДФ (10^{-6} М), исходя из числа Тг, статистически значимо выявлена более высокая МА у больных ХГС с низкими их значениями: на 37% в фазе гипокоагуляции относительно группы с гиперкоагуляцией и на 19,9% группы больных в промежуточной фазе. При ЦП данные МА агрегации были на 34,3% выше показателя в фазе гиперкоагуляции и на 9,7% –в фазе разнонаправленных сдвигов (табл. 1).

Использование оптимальной концентрации индуктора (АДФ- 5×10^{-6} М) давало двуволновую агрегацию. Показатель первой волны отражает начальную агрегацию тромбоцитов, обусловленную введением извне стимулятора этого процесса (в частности АДФ). Выявлено статистически значимое различие между группами по уровню МА первой волны агрегации с АДФ (5×10^{-6} моль/л) (табл. 1). У пациентов с гипокоагуляцией она была статистически значимо выше, чем в группе с гиперкоагуляцией на 12,8% и 13% – в сравнении с ЦП. У больных

промежуточной фазы значимых различий не установлено, разница составила - 8,6%. У пациентов с ЦП уровень МА первой волны агрегации Тг был достоверно ниже, чем в группе пациентов в ПФ (табл. 1).

Вторая волна связана с реакцией высвобождения из тромбоцитов собственных биологически активных веществ (АДФ, адреналина, тромбоксана А₂ и др.), которые усиливают начавшуюся агрегацию кровяных пластинок. Максимальная амплитуда второй волны агрегации была также статистически значима выше у пациентов с низким числом Тг (фаза гипокоагуляции, ЦП), как относительно контрольной группы, так и относительно фаз разнонаправленных сдвигов и гиперкоагуляции (табл. 1). Уровень МА был на 25% значимо выше у больных ЦП относительно значений гиперкоагуляционной фазы и на 15,9% – фазы разнонаправленных сдвигов. У пациентов в состоянии гипокоагуляции МА агрегации второй волны была на 23,4% статистически выше данных фазы гиперкоагуляции и на 14,5% в ПФ.

Спонтанная агрегация тромбоцитов имеет важное значение в патогенезе развития и прогрессирования различных заболеваний и является одним из независимых прогностических факторов, прежде

Таблица 2

Показатели АТ III, фибриногена, АЧТВ в зависимости от фаз синдрома ДВС у здоровых и больных ХГС, ЦП в исходе заболевания

Изучаемые группы		АП (%)	Фибриноген (г/л)	АЧТВ (сек)
		Ме [Q ₁ -Q ₃]		
Здоровые лица n=35	1	106,3[95-113]	2,47[2,1-2,9]	28,4[27-29]
Гиперкоагуляция Тг>350х10 ⁹ /л n=29	2	100,0[89-112]	2,48[2,2-2,8]	28,5[26-32]
ПФ Тг350-200х10 ⁹ /л n=77	3	97,3[89-109]	2,27[2,1-2,6]	29,8[28-33]
Гипокоагуляция Тг<200х10 ⁹ /л n=92	4	90,5[84-104]	2,23[1,8-2,5]	31,0[28-32]
ЦП n=42	5	87,4[78-91]	2,11[1,7-2,4]	33,0[29-36]
Критерий Манна-Уитни	p	p1-2=0,998	p1-2=0,935	p1-2=0,267
		p1-3=0,199	p1-3=0,044	p1-3=0,015
		p1-4=0,001	p1-4=0,002	p1-4=0,002
		p1-5=0,000	p1-5=0,000	p1-5=0,000
		p2-3=0,997	p2-3=0,044	p2-3=0,141
		p2-4=0,546	p2-4=0,005	p2-4=0,004
		p2-5=0,008	p2-5=0,001	p2-5=0,003
		p3-4=0,575	p3-4=0,105	p3-4=0,547
		p3-5=0,003	p3-5=0,007	p3-5=0,002
		p4-5=0,296	p4-5=0,121	p4-5=0,016

Примечание. Ме [Q₁-Q₃] – медиана и межквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей). ПФ – переходная фаза (фаза разнонаправленных сдвигов). *p* – уровни при статистически значимых различиях между группами выделены.

всего, в плане развития тромбозов и тромбоэмболий различных локализаций [27, 28]. По нашим данным более высокая активность спонтанной агрегации Тг наблюдалась вновь в группе больных ХГС в стадии гипокоагуляции относительно пациентов с гиперкоагуляцией – на 39,3%, а относительно ПФ – на 25,8%.

Статистически значимо высокую активность спонтанной агрегации имели и пациенты с ЦП – на 22,6% ЦП/ПФ и на 35,7% – ЦП/гиперкоагуляция (табл. 1). Изменение числа Тг и состава плазмы (повышение в крови уровня ряда биологически активных веществ) усиливает способность тромбоцитов к формированию агрегатов [29, 30].

Повышенную тромбоцитическую активность связывают еще с недостаточностью естественных антикоагулянтов и, в первую очередь, с антитромбином III (АТ III), которая коррелирует с тяжестью поражения печени [27], что подтверждают и наши наблюдения. По мере прогрессирования инфекционного процесса у больных ХГС, сопровождающегося переходом от гипер к гипокоагуляции, наблюдалось статистически значимое снижение активности АТ III. Достоверные различия со здоровыми лицами по уровню АТ III имели пациенты в фазе гипокоагуляции – на 14,9%, *p*=0,001 и больные ЦП – на 17,8%, *p*<0,000 (табл. 2). У боль-

ных ХГС в стадии ЦП были значимые различия с пациентами в фазе гиперкоагуляции – на 12,6%, *p*=0,008 и переходной фазе – на 10,2%, *p*=0,003 (табл. 2). Выявленные значения АТ III по исследуемым группам больных ХГС не выходили за рамки общепринятых норм – 83 – 125%, но в случае с ЦП находились на нижней ее границе.

Первым фактором, участвующим в осуществлении коагуляционного гемостаза – является плазменный белок фибриноген. Популяционная норма его составляет 2-4 г/л. Полученные данные уровня фибриногена в изучаемых группах укладывались в эту норму, но находились на нижней ее границе. Наблюдалось значимое снижение уровня фибриногена по ходу движения от гипер- до гипокоагуляции, как относительно показателей у здоровых лиц, так и относительно рассматриваемых фаз (табл. 2).

Так в группе больных ХГС в фазе гипокоагуляции и ЦП показатель фибриногена был достоверно ниже, чем в группе с гиперкоагуляцией – на 10,1%, *p*=0,005 и на 15,7%, *p*=0,001, соответственно. У пациентов с ЦП величина данного показателя была также значительно ниже, чем в ПФ – на 21%, *p*=0,007 (табл. 2).

АЧТВ – показатель, оценивающий эффективность внутреннего пути свертывания крови. Популяционная норма АЧТВ – 25-40 с. У здоровых лиц в нашем исследовании оно составило по Ме – 28,4 [26-28]. Среди изучаемых групп обнаружена значимая (*p*<0,000) разница по уровню АЧТВ (табл. 2). Достоверные различия со здоровыми лицами выявлены у больных в ПФ – на 4,9%, *p*=0,015, в фазе гипокоагуляции – на 9,2%, *p*=0,002 и у пациентов с ЦП – на 16,2%, *p*=0,000 (табл. 4). Статистическая разница наблюдалась между пациентами в следующих группах: гиперкоагуляция/гипокоагуляция – 8,8%, *p*=0,004, гиперкоагуляция/ЦП – 15,8%, *p*=0,003 и ПФ/ЦП – 10,7%, *p*=0,002.

К лабораторным тестам для определения внешнего пути свертывания относятся ПВ и его производные – ПТИ и МНО. ПТИ – это соотношение времени свертываемости плазмы конкретного пациента к времени свертывания контрольной плазмы. В норме этот показатель не должен отклоняться от границ в 95-105%. В нашем исследовании Ме [Q₁-Q₃] в группе здоровых лиц он составил 93,0[91-95] (табл. 3).

Полученные значения ПТИ у больных в фазе гипокоагуляции и ЦП не укладывались в диапазон популяционных норм. Они были статистически (*p*=0,000) ниже группы контроля в фазе гипокоагуляции на 4,3%, при ЦП – на 15%. Значимо выше уровень ПТИ был в группе пациентов с гиперкоагуляцией относительно гипокоагуляции – на 3,3%, *p*=0,011 и ЦП – на 14%, *p*=0,000 (табл. 3). Аналогично более высокие значения наблюдались

Таблица 3

Показатели ПТИ, ПВ и МНО в зависимости от фаз синдрома ДВС у здоровых и больных ХГС, ЦП в исходе заболевания

Изучаемые группы		ПВ	ПТИ	МНО
		(с)	(%)	(%)
Ме [Q ₁ -Q ₃]				
Здоровые лица <i>n</i> =45	1	12,5[12,4-12,8]	93,0[91-95]	1,08 [1,02-1,12]
Гиперкоагуляция Tr>350х10 ⁹ /л <i>n</i> =39	2	12,7[12,3-12,9]	92,0[88-94]	1,08 [1,03-1,10]
ПФ Tr350-200х10 ⁹ /л <i>n</i> =150	3	12,6[12,1-13,2]	91,0[88-94]	1,08 [1,05-1,14]
Tr<200х10 ⁹ /л <i>n</i> =160	4	12,8[12,3-13,3]	89,0[86-93]	1,11 [1,06-1,14]
ЦП Tr<200х10 ⁹ /л <i>n</i> =54	5	13,3[12,6-16,3]	79[71-87]	1,15 [1,07-1,24]
р		p1-2=0,874	p1-2=0,143	p1-2=0,930
Критерий		p1-3=0,875	p1-3=0,085	p1-3=0,389
Манна-Уитни		p1-4=0,046	p1-4=0,000	p1-4=0,007
		p1-5=0,000	p1-5=0,000	p1-5=0,000
		p2-3=0,899	p2-3=0,818	p2-3=0,410
		p2-4=0,037	p2-4=0,011	p2-4=0,005
		p2-5=0,000	p2-5=0,000	p2-5=0,000
		p3-4=0,026	p3-4=0,004	p3-4=0,024
		p3-5=0,000	p3-5=0,000	p3-5=0,000
		p4-5=0,003	p4-5=0,000	p4-5=0,003

Примечание. ПФ – переходная фаза (фаза разнонаправленных сдвигов). Ме [Q₁-Q₃] – медиана и межквартильный размах (значения 25-го и 75-го процентилей). *p* – уровни при статистически значимых различиях между группами выделены.

и в фазе разнонаправленных сдвигов в сравнении с фазой гипокоагуляции – на 2,3%, *p*=0,004 и ЦП – на 13,2%, *p*=0,000. Различия были также между группами больных с ЦП и гипокоагуляции – на 11,2%, *p*=0,000.

ПВ – это коагуляционный тест, в котором определяют время свертывания плазмы пациента после добавления к ней смеси тканевого тромбопластина и ионов кальция. Нормой ПВ считаются значения, не выходящие за пределы 11-16 с. В группе здоровых лиц его уровень составил – 12,5[12,4-12,8]. В сравнении с данными изучаемых нами групп по фазам ДВС – синдрома, полученные цифры ПВ у больных ХГС укладывались в диапазон общепринятых норм (табл. 3). Тем не менее, выявлена статистическая разница между фазой гиперкоагуляции с фазой гипокоагуляции – на 0,8%, *p*=0,037 и ЦП – на 4,7%, *p*=0,000. Протромбиновое время было значимо выше у пациентов в ПФ в сравнении с гипокоагуляцией – на 1,6%, *p*=0,026 и ЦП – на 5,6%, *p*=0,000. Между группами гипокоагуляции и ЦП разница составила – 3,9%, *p*=0,003.

Анализ крови на МНО необходим для определения уровня свертываемости крови и его соответствия уровню здоровых лиц. МНО является показателем нормального функционирования си-

стем гемостаза, который может свидетельствовать о риске к повышенному тромбообразованию или о заниженной свертываемости крови, в результате чего могут возникать кровотечения.

Выявлены статистически значимые различия (*p*<0,001) в уровне МНО в тех же изучаемых группах больных ХГС, как в случае с ПТИ и ПВ (табл.3). Значения МНО при сравнении медианы у больных в фазе гиперкоагуляции были достоверно ниже, чем в фазе гипокоагуляции – на 2,8%, *p*<0,007) и ЦП – на 6,5%, *p*<0,000. Аналогичные изменения прослеживались и между ПФ/фаза гипокоагуляции – 2,8%, *p*<0,024 и ПФ/ЦП – 6,5%, *p*<0,000. У пациентов в фазе гипокоагуляции уровень МНО был ниже на 3,6%, *p*<0,003 по сравнению с пациентами с ЦП.

Таким образом, число Тг из-за их потребления в ходе патологии является одним из самых демонстративных параметров, который отражает не только клеточное звено гемостаза [16], но и активно участвует во всех его фазах. Основное количество показателей коагуляционного гемостаза в нашем исследовании указывало на состояние гипокоагуляции у больных ХГС, а именно – значимое повышение АЧТВ, ПВ, МНО и снижение уровня фибриногена в изучаемых группах по фазам ДВС – синдрома. В тоже время наблюдалось снижение уровня АПФ, что свидетельствовало о направленности плазменного гемостаза в сторону гиперкоагуляции. Все представленные показатели коагуляционного гемостаза, за исключением ПТИ, укладывались в диапазон популяционных норм. Вероятно, на фоне естественного течения ХГС за счет удовлетворительных компенсаторных возможностей печени изменения в системе гемостаза протекают очень медленно, долго сохраняясь в латентном состоянии, с хрупким балансом между свертывающей и противосвертывающей системами. В ряде случаев стандартные тесты гемостаза, такие как число Тг, ПВ и АЧТВ свидетельствуют о гипокоагуляции, а клинические данные и современные лабораторные исследования показывают, что кровоостанавливающая система находится в сбалансированном статусе. Например, дефекты числа и функции Тг компенсируются значительным повышением уровня фактора Виллебранда [30-33]. В результате адгезия тромбоцитов усиливается, что очевидно при тестировании *in vitro* [34]. Изменения в системе гемостаза при ЦП, особенно в поздние стадии, очень схожи: удлинены ПВ и АЧТВ, низкий уровень фибриногена, повышено содержание продуктов деградации фибрина и D-димеров, имеется тромбоцитопения. Несмотря на наличие сходных отклонений в лабораторных тестах, на аутопсии у пациентов с циррозом печени не находят отложений фибрина и клинические проявления ДВС – синдром встречаются крайне редко [34, 35].

Выводы

1. При естественном течении ХГС наблюдались нарушения тромбоцитарного гемостаза, соответствующие всем фазам ДВС-синдрома и сопровождающиеся демонстративным снижением числа Тг.

2. Независимо от фазы синдрома ДВС у больных ХГС наблюдалось повышение агрегации Тг с ростом ее максимальной амплитуды, особенно выраженное в фазе гипокоагуляции.

3. У больных ХГС и ЦП в исходе ХГС наблюдались разнонаправленные изменения показателей гемостаза, приобретающие в значительной части случаев характер латентного течения ДВС – синдрома.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вебер В.Р., Фишман Б.Б., Куликов В.Е., Хапман М.Э., Тонеева М.А., Николаева К.В. и др. Варианты ассоциаций клинико-биологических показателей и цитокинов крови при циррозах печени. *ВИЧ – инфекция и иммуносупрессия*. 2018; 1(10): 47 – 53.
2. Гуляева И.Л., Пестренин Л.Д., Логунов А.В., Булатова И.А. Патология гемостаза и эндотелиальная дисфункция при гепатите В: современное состояние вопроса. *Тромбоз, Гемостаз и реология*. 2017; 4 (72): 14 – 9.
3. Левитан Б.Н. Связь концентраций антиэндоксинных антител и фактор некроза опухоли с патологией гемостаза и фибринолиза при хронических гепатитах и циррозах печени. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2017; 4(72): 70 – 4.
4. Шхалахова Р.М., Золотавина М.Л., Чернявская О.В. Изменение биохимических показателей сыворотки крови в реализации иммунной функции печени в процессах хронизации гепатита С. *Вестник современных исследований*. 2018; 4 (19): 15 – 9.
5. Батырова А.С., Баканов М.И., Сурков А.Н. Современное представление о системе гемостаза при хронических заболеваниях печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60 (8): 40 – 4.
6. Билагова, А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С., Алешина Н.И. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. *Инфекционные болезни*. 2015; 3(13): 37 – 45.
7. Куртов И.В., Давыдкин И.Л., Хаертдинов Р.К., Косяков Ю.А., Низямова А.Р., Берман Ю.О. Нарушение гемостаза у больных хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии (HCV), осложненных тромбоцитопениями. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2010; 3: 139 – 41.
8. Морозов Ю.А., Медников Р.В., Чарная М.А. Нарушения системы гемостаза при патологии печени и их диагностика. *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии*. 2014; 1: 162 – 74.
9. Шишло Л.М., Прохорова В.И., Зайцев Л.А. Особенности гемостаза при первичном раке печени. *Онкологический журнал*. 2017; 3(11): 78 – 85.
10. Mahrour S., Abdel-Monem A., Mangoud A. et al. Haematological manifestation in HCV infected patients at Sharkia Governorate, Egypt. *Soc. Parasitol.* 2004; 34(1): 417 – 28.
11. Rajan S., Liebman H.A. Treatment of hepatitis C related thrombocytopenia with interferon alpha. *Am. J. Haematol.* 2001; 68(3): 202 – 209.
12. Ramos-Casals M., Gareia-carrasco M., Lopez-Medrano F. et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of cases. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(2): 87 – 96.
13. Udvardy M., Harsfalvi., Posa E. Correlation between adhesive factors of primary hemostasis and liver fibrogenesis in alcoholic liver cirrhosis. *Orv. Hetil.* 2000; 141 (19): 1003 – 8.
14. Шкляев А.Е., Малахова И.Г. Прогностическое значение по-

- казателей гемостаза при заболеваниях печени. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2016; 3(67): 462 – 4.
15. Корой П.В. Роль активации тромбоцитов в патогенезе тромбоцитопении при хронической патологии печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2006; (3): 16 – 9.
 16. Ягода А.В., Корой П.В. *Патология печени и функция тромбоцитов (клинико-патогенетический анализ)*. Ставрополь: СтГМА; 2008.
 17. Rajan S., Liebman H.A. Treatment of hepatitis C related thrombocytopenia with interferon alpha. *Am. J. Haematol.* 2001; 68(3): 202 – 9.
 18. Ramos-Casals M., Gareia-carrasco M., Lopez-Medrano F. et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of cases. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(2): 87 – 96.
 19. Минов А.Ф., Дзядько А.М., Руммо О.О. Нарушение гемостаза при заболеваниях печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2010; 2(12): 82 – 91.
 20. Морозов В.Н., Гладких П.Г., Хадарцева К.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2016; 1: 8 – 4.
 21. Зубаиров Д.М. *Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования*. Казань: Фэн; 2000.
 22. Алексеева Л.А., Рагимов А.А. *ДВС – синдром: руководство*. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2010.
 23. Рупасова А.Р., Сорокина А.Ю. Вирусные гепатиты. *Международный студенческий научный вестник*. 2018; 4: 317 – 20.
 24. Демина И.А., Кумскова М.А., Пантелеев М.А. Тромбоцитопатии. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015; 1: 54 – 60.
 25. Мирзаев К.Б., Андреев Д.А., Сычев Д.А. Оценка агрегации тромбоцитов в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 1(11): 85 – 91.
 26. Малеев В.В., Полякова А.М., Кравченко А.В. *Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях*. М.; Изд. Де-Ново; 2005.
 27. Козловский В.И., Ковтун О.С., Сероухова О.П., Детковская И.Н., Козловский И.В. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию. *Вестник ВГМУ*. 2013; 3: 79 – 91.
 28. Тугушев А.С. Цирроз печени и тромбоз. *Запорожский медицинский журнал*. 2010; 3(12): 78 – 83.
 29. Рузов И.В., Комарова Л.К., Крестянинов М.В., Щипанова Е.В., Низамова Л.Т. Оценка агрегации тромбоцитов и перекисного окисления липидов у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование. *Ульяновский Медико – биологический журнал*. 2014; 2: 8 – 13.
 30. Воробьев П.А. *Диагностика и лечение патологии гемостаза*. М.; Ньюдиамед; 2011.
 31. Щекотов А.П. Маркеры поражения эндотелия и агрегации тромбоцитов при хронических гепатитах и циррозе печени. *Клиницист*. 2012; 1: 31 – 5.
 32. Шитикова А.С. *Тромбоцитарный гемостаз*. СПб; Изд-во СПб ГМУ им. акад. И. П. Павлова; 2000.
 33. Tripodi A., Mannuccio mannucci P. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 147 – 56.
 34. Куркина И.А., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Особенности гемостаза при нарушениях функции печени. *Гастроэнтерология (спецвыпуск)*. 2015; 2: 7 – 10.
 35. Carr J.M. Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology*. 1989; 10: 103 – 10.

REFERENCES

1. Veber V.R., Fishman B.B., Kulikov V.E., Hapman M.E.H., Toneeva M.A., Nikolaeva K.V. et al. Variants of associations of clinical and biological parameters and blood cytokines in liver cirrhosis. *VICH – infektsiya i immunosupressiya*. 2018; 1(10): 47 – 53. (in Russian)
2. Gulyaeva I.L., Pestrenin L.D., Logunov A.V., Bulatova I.A. Pathology of hemostasis and endothelial dysfunction in hepatitis B: current status. *Tromboz, Gemostaz i reologiya*. 2017; 4 (72): 14 – 9. (in Russian)

3. Levitan B.N. Association of antiendotoxin antibody concentrations and tumor necrosis factor with hemostasis and fibrinolysis pathology in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2017; 4(72): 70 – 74. (in Russian)
4. Shkhalahova R.M., Zolotavina M.L., Chernyavskaya O.V. Changes in biochemical parameters of blood serum in the implementation of the immune function of the liver in the processes of hepatitis C. *Vestnik sovremennykh issledovaniy*. 2018; 4 (19): 15 – 9. (in Russian)
5. Batyrova A.S., Bakanov M.I., Surkov A.N. Current understanding of the hemostatic system in chronic liver diseases (literature review). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 8: 40 – 4. (in Russian)
6. Bilalova A.R., Makashova V.V., Astrina O.S., Aleshina N.I. Features of hemostatic system in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Infektsionnye bolezni*. 2015; 3(13): 37 – 45. (in Russian)
7. Kurtov I.V., Davydin I.L., Haertdinov R.K., Kosyakov Yu.A., Nizyamova A.R., Berman Yu.O. Hemostatic disorders in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis of viral etiology (HCV), complicated by thrombocytopenia. *Vestnik RUDN, seriya Meditsina*. 2010; 3: 139 – 41. (in Russian)
8. Morozov Yu.A., Mednikov R.V., Charnaya M.A. Disorders of the hemostatic system in liver pathology and their diagnosis. *Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii*. 2014; 1: 162 – 74. (in Russian)
9. Shishlo L.M., Prohorova V.I., Zajcev L.A. Features of hemostasis in primary liver cancer. *Onkologicheskii zhurnal*. 2017; 3(11): 78 – 85. (in Russian)
10. Mahrous S., Abdel-Monem A., Mangoud A. et al. Haematological manifestation in HCV infected patients at Sharkia Governorate. *Egypt. Soc. Parasitol*. 2004; 34(1): 417 – 28.
11. Rajan S., Liebman H.A. Treatment of hepatitis C related thrombocytopenia with interferon alpha. *Am. J. Haematol*. 2001; 68(3): 202 – 9.
12. Ramos-Casals M., Gareia-carrasco M., Lopez-Medrano F. et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of cases. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(2): 87 – 96.
13. Udvardy M., Harsfalvi., Posan E. Correlation between adhesive factors of primary hemostasis and liver fibrogenesis in alcoholic liver cirrhosis. *Orv. Hetil*. 2000; 141 (19): 1003 – 8
14. Shklyayev A.E., Malahova I.G. Prognostic value of hemostatic parameters in liver diseases. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2016; 3(67): 462 – 4. (in Russian)
15. Koroy P.V. The role of platelet activation in the pathogenesis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2006; (3): 16 – 9. (in Russian)
16. Yagoda A.V., Koroy P.V. *Pathology of the liver and platelet function (clinical and pathogenetic analysis)*. [Patologiya pecheni i funktsiya trombotsitov (kliniko-patogeneticheskii analiz)]. Stavropol'; StGMA; 2008. (in Russian)
17. Rajan S., Liebman H.A. Treatment of hepatitis C related thrombocytopenia with interferon alpha. *Am. J. Haematol*. 2001; 68(3): 202–9.
18. Ramos-Casals M., Gareia-carrasco M., Lopez-Medrano F. et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naïve hepatitis C virus infection: clinical description of cases. *Medicine (Baltimore)*. 2003; 82(2): 87 – 96.
19. Minov A.F., Dzyadz'ko A.M., Rummo O.O. Violation of hemostasis in liver diseases. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2010; 2(12): 82 – 91. (in Russian)
20. Morozov V.N., Gladkikh P.G., Hadartseva K.A. Disseminated intravascular coagulation (literature review). *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. Elektronnoe izdanie. 2016; 1: 8 – 4. (in Russian)
21. Zubairov D.M. *Molecular basis of blood clotting and thrombosis*. [Molekulyarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya]. Kazan'; Fehn; 2000. (in Russian)
22. Alekseeva L.A., Ragimov A.A. *DIC syndrome: rukovodstvo*. [DVS - sindrom: rukovodstvo]. Moscow; GEOTAR-Media; 2010.
23. Rupasova A.R., Sorokina A.Yu. Viral hepatitis. *Mezhdunarodnyy studencheskiy nauchnyy vestnik*. 2018; 4: 317 – 20. (in Russian)
24. Demina I.A., Kumsikova M.A., Panteleev M.A. Thrombocytopenias. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. 2015; 1: 54 – 60. (in Russian)
25. Mirzaev K.B., Andreev D.A., Sychev D.A. Evaluation of platelet aggregation in clinical practice. *Ratsional'naya farmokoterapiya v kardiologii*. 2015; 1(11): 85 – 91. (in Russian)
26. Maleev V.V., Polyakova A.M., Kravchenko A.V. *Hemostatic disorders in infectious diseases*. [Naruseniya gemostaza pri infektsionnykh zabolevaniyakh]. Moscow; Izd. De-Novo; 2005. (in Russian)
27. Kozlovskiy V.I., Kovtun O.S., Seroukhova O.P., Detkovskaya I.N., Kozlovskiy I.V. Research methods and clinical significance of platelet aggregation. Focus on spontaneous aggregation. *Vestnik VGMU*. 2013; 3: 79 – 91. (in Russian)
28. Tugushev A.S. Cirrhosis of the liver and thrombosis. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 3(12): 78 – 83. (in Russian)
29. Ruzov I.V., Komarova L.K., Krest'yaninov M.V., Shchipanova E.V., Nizamova L.T. Evaluation of platelet aggregation and lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ul'yanovskiy Mediko – biologicheskii zhurnal*. 2014; 2: 8 – 13. (in Russian)
30. Vorob'ev P.A. *Diagnosis and treatment of hemostatic pathology*. [Diagnostika i lechenie patologii gemostaza]. Moscow; N'yudamed; 2011. (in Russian)
31. Shchekotov A.P. Markers of endothelial lesions and platelet aggregation in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Klinitsist*. 2012; 1: 31 – 5. (in Russian)
32. Shitikova A.S. *Platelet hemostasis*. [Trombotsitarnyy gemostaz]. St. Petersburg; Izd-vo SPb GMU im. akad. I.P. Pavlova; 2000. (in Russian)
33. Tripodi A., Mannuccio mannucchi P. The coagulopathy of chronic liver disease. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 147–56.
34. Kurkina I.A., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Features of hemostasis in violation of liver function. *Gastroenterologiya (spets-vypusk)*. 2015; 2: 7 – 10. (in Russian)
35. Carr J.M. Disseminated intravascular coagulation in cirrhosis. *Hepatology*. 1989; 10: 103–10.

Поступила 03.12.2018

Принята в печать 12.02.2019

Сведения об авторах:

Кравченко Ирина Эдуардовна, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней «Казанский ГМУ», гл. внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России в Приволжском федеральном округе.