

УДК 616.36-004.

Содикова Дилрабохон Тождиновна

Кафедра ВОП 2

Андижанский государственный медицинский институт

**НАРУШЕНИЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ГЕПАТИТОМ И ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ
(HCV)**

Резюме: Последние десятилетия XX и начало XX! века ознаменовались резким ростом числа вирусных заболеваний печени, особенно парентеральных вирусных гепатитов, характеризующихся высокой хронизацией течения, развитием множества осложнений и смертностью, что определило медико-социальную важность проблемы вирусных гепатитов.

Ключевые слова: гемостаз, гепатит, цирроз печени.

Sodikova Dilrabohon Tozhidinovna

Department of GP 2

Andijan State Medical Institute

**HEMOSTASIS DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC
HEPATITIS AND LIVER CYRROSIS OF VIRAL ETIOLOGY (HCV)**

Resume: The last decades of the XX and the beginning of the XX! The centuries were marked by a sharp increase in the number of viral liver diseases, especially parenteral viral hepatitis, characterized by a high chronization of the course, the development of many complications and mortality, which determined the medical and social importance of the problem of viral hepatitis.

Key words: hemostasis, hepatitis, liver cirrhosis.

Актуальность проблемы. Вирусные гепатиты (ВГ) по своей социальной значимости занимают особое место в инфекционной патологии. Это обусловлено их широким распространением среди

трудоспособного населения, прогрессивным течением, труднодоступностью и дороговизной лечения [3,5,7,9]. Вирус гепатита С (ВГС) обладает наиболее высоким хронизирующим потенциалом среди всех вирусных гепатитов. [9,12].

По данным ВОЗ около 2 миллиардов человек на земном шару употребляют спиртные напитки и 76,3 миллионов имеют заболевания, связанные с употреблением алкоголя. У 15-20% лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается хронический гепатит (ХГ) или цирроз печени (ЦП) [1,4,6,7].

По мнению многих исследователей гепатотропные вирусы, в частности ВГС, способствуют развитию тяжелых форм алкогольной патологии печени [2,4,5,8,11].

В патогенезе ХГ и прогрессировании их в ЦП большое значение имеет нарушение внутрипеченочной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункцией эндотелия. [1,10,12].

Вместе с тем, известно, что поражение ткани печени влияет на функцию системы гемостаза, так как все факторы свертывания и фибринолиза, в основном, синтезируются в печени. Характер нарушений системы гемостаза при патологии печени сложен, часто непредсказуем и касается всех звеньев гемостаза.

В связи с этим является целесообразным исследование системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии.

Цель исследования. Выявить особенности клиники и нарушений в системе гемостаза и определить их взаимосвязь с биохимическими изменениями при гепатитах и циррозах печени сочетанной (ВГС+алкоголь) и алкогольной этиологии.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач в течение 2018-2020 гг. в клинике АГМИ проводилось комплексное обследование 129 больных ХГ и ЦП различной этиологии.

Результаты исследования. Среди пациентов ХГ, независимо от этиологии, преобладали мужчины молодого возраста (18-40 лет) - 84,4% против 15,6% женщин.

В стационар больные ХГА и ХГМ поступали в состоянии средней тяжести в практически одинаковые сроки - на $6,5 \pm 0,7$ и $7,0 \pm 0,3$ дни болезни и аналогичные сроки желтухи - $3,3 \pm 0,3$ и $4,2 \pm 0,4$ соответственно.

Сопутствующие заболевания регистрировались у 75% больных ХГА и 88,6% пациентов с ХГМ. Преобладали болезни ЖКТ, причем в 2 раза чаще при ХГМ -83,9% против 40,6% у больных ХГА ($p < 0,05$).

При генотипировании вируса гепатита С удельный вес больных ХГМ с 3 генотипом отмечался значимо чаще по сравнению с пациентами, имевшими 1 генотип (68,6% против 31,4%; $p < 0,05$), так же, как и доля пациентов с низкой вирусной нагрузкой (85,7% против 14,3% с высокой; $p < 0,01$).

Клинические симптомы достоверно чаще регистрировались при ХГМ: слабость - 97,1% против 75% у пациентов с ХГА ($p < 0,05$), головная боль - 71,4% против 46,9% ($p < 0,05$) соответственно. При этом слабость держалась в 2 раза дольше у пациентов с ХГМ по сравнению с ХГА ($p < 0,01$), так же, как и головная боль ($p < 0,05$) и снижение аппетита ($p < 0,05$). Возможно, это обусловлено воздействием на печень и организм больных двух повреждающих факторов - алкоголя и ВГС.

Бобщ у больных ХГМ достоверно уменьшался к выписке, то при ХГА — снижался, но незначительно. Активность АЛТТ в обеих группах почти не изменялась и оставалась высокой в течение всего времени пребывания в стационаре. Уровень АСТ достоверно уменьшался как у больных ХГА, так и у пациентов с ХГМ. Концентрация $\Gamma\Gamma$ также

значимо понижалась у пациентов обеих групп, оставаясь на достоверно более высоком уровне при ХГА по сравнению с ХГМ.

Кроме этого, был проведен детальный анализ биохимических показателей в зависимости от степени их повышения. Степень выраженности распределилась следующим образом:

Бобщ - 1 подгруппа - в пределах нормы (N); 2 подгруппа - умеренный уровень - выше N - до 5N; 3 подгруппа - выше 5N;

АЛТ, АСТ - 1 подгруппа - минимальная активность - >N до 3N, 2 подгруппа - умеренная активность - от 3N до 10N; 3 подгруппа - высокая активность - выше 10N;

ГГТП - 1 подгруппа - минимальная активность - >N до 5N; 2 подгруппа умеренная активность от 5N до 20N; 3 подгруппа - высокая активность >20N;

ЩФ - 1 подгруппа - в пределах нормы (N); 2 подгруппа - умеренная активность - выше N - до 2N; 3 подгруппа - высокая активность - выше 2N.

Детальный анализ биохимических показателей выявил, что удельный вес больных с умеренной активностью АЛТ как при поступлении, так и при выписке достоверно чаще ($p < 0,05$) отмечался при ХГМ по сравнению с ХГА. Максимальная степень ее выраженности регистрировалась при ХГМ как при поступлении, так и при выписке. Аналогичные результаты получены по активности АСТ и ЩФ. Стабильно высокие концентрации АЛТ и АСТ при ХГМ, в отличие от ХГА, свидетельствует о продолжающемся воздействии на печень вируса гепатита С. Достоверное снижение к выписке удельного веса больных с высокой концентрацией ГГТП, так же, как и степени ее активности, отмечались только при ХГМ.

Изучение показателей системы гемостаза при ХГ показало, что длительность АЧТВ, значения МНО, тромбинового времени, концентрация фибриногена были в пределах средних значений контрольной группы и не

зависели от этиологии гепатита как при поступлении, так и при выписке из стационара.

Концентрации БЮх и ДД регистрировались в пределах средних значений контрольной группы и не зависели от этиологии ХГ. Уровень агрегации тромбоцитов (АТ) и эритроцитов (АЭ) у больных ХГА и ХГМ как при поступлении, так и при выписке из стационара, значительно, в 2 и больше раз, были ниже уровня контрольной группы (табл. 2). Средние показатели АТ у пациентов ХГМ достоверно повышались к выписке, не достигая параметров здоровых лиц. Средний уровень АЭ при поступлении регистрировалась достоверно ниже у больных ХГА, чем ХГМ, оставаясь у всех стабильно меньше нормы. Низкие значения АЭ при хронической алкогольной интоксикации, вероятно, связаны со структурной перестройкой мембран эритроцитов [Прокопьева В.Д., 2003], что может приводить к изменению функциональных свойств - уменьшению агрегационной способности эритроцитов.

Активность ФВ как при поступлении, так и при выписке регистрировалась выше нормы более чем в 3 раза и не зависела от этиологии ХГ.

Был проведен детальный анализ показателей системы гемостаза в зависимости от степени их изменения:

АЧТВ, МНО, тромбиновое время, фибриноген, БЮх- 1 подгруппа - в пределах нормы (Ы); 2 подгруппа - выше Ы; 3 подгруппа - ниже К;

ФВ - 1 подгруппа - минимальная активность - $>N$ до $3N$; 2 подгруппа - умеренная активность - $> 3N$;

Д-димеры- 1 подгруппа - в пределах нормы (N); 2 подгруппа - умеренный уровень - выше N - до $3N$; 3 подгруппа - выше $3N$;

Детальный анализ показателей гемостаза позволил обнаружить, что удлинение тромбинового времени при поступлении достоверно чаще ($p<0,05$) встречалось при ХГМ, чем при ХГА. Удельный вес больных с

умеренной активностью ФВ был достоверно выше ($p<0,05$) только при ХГМ, так же, как и степень его активности ($p<0,001$).

Клинико-биохимические особенности циррозов печени различной этиологии

В группах больных циррозами печени сочетанной и алкогольной этиологии преобладали мужчины работоспособного возраста - 77,4% против 22,6% женщин.

В стационар больные ЦП-ХГА и ЦП-ХГМ поступали в одинаковые сроки - на $15,4\pm 2,3$ и $18,7\pm 1,7$ дни дебюта клинических проявлений (нарастание слабости, увеличение живота в объеме, периферические отеки, пожелтение кожи, потемнение мочи). Койко-день при ЦП-ХГА был значимо короче - $16,7\pm 4,6$ дней, а при ЦП-ХГМ - $30,8\pm 3,1$ дней ($p<0,05$), что объясняется переводом больных ЦП-ХГА в профильный стационар после получения отрицательных маркеров гепатита С.

Из сопутствующих заболеваний преобладали болезни желудочно-кишечного тракта, причем чаще у пациентов с ЦП-ХГМ - 100% против 86,7% у больных ЦП-ХГА ($p<0,05$).

Из 34 больных ЦП микст этиологии у 25 человек (73,5%) был выявлен 3 генотип вируса, а у 9 (26,5%) - 1 генотип ($p<0,05$). Низкая ВН обнаружена у 31 больного, из них 3 генотип - у 25 чел. (80,6%), у 6 - 1 генотип (19,4%); $p<0,001$. Таким образом, чаще регистрировали больных, имевших 3 генотип и низкую вирусную нагрузку.

Частота различных клинических симптомов достоверно не различалась при ЦП класса В и С у больных микст и алкогольной этиологии.

Исходные данные биохимических показателей при циррозе печени класса В по Чайлд-Пью (табл. 3) были одинаковы у больных ЦП-ХГМ и ЦП-ХГА, кроме активности АЛТ и АСТ, которые достоверно выше отмечались у пациентов ЦП-ХГМ.

Система гемостаза у больных циррозами печени различного генеза. Изучение показателей системы гемостаза у больных ЦП различной этиологии класса В по Чайлд-Пью (табл. 5 и 6) выявило, что средние значения АЧТВ и фибриногена не отличались от показателей контроля и были одинаковы в течение всего периода пребывания в стационаре как при ЦП-ХГА, так и при ЦП-ХГМ.

Уровень МНО отмечался достоверно выше средних величин контрольной группы только при ЦП-ХГМ весь период лечения. Длительность тромбинового времени была достоверно больше чем у здоровых лиц при ЦП-ХГМ как при поступлении, так и при выписке, а также по сравнению с показателями больных ЦП-ХГА. Это может свидетельствовать о более выраженных нарушениях в системе гемостаза при ЦП-ХГМ по сравнению с ЦП-ХГА, что, вероятно, связано с наличием двух повреждающих факторов.

Корреляционные связи регистрировались только при поступлении. При ХГМ выявлена умеренная отрицательная связь между уровнем билирубина и агрегацией тромбоцитов ($r=-0,397$; $p=0,033$). При ХГ алкогольной этиологии корреляции не обнаружены. У больных ЦП-ХГА класса В выявлена только одна, но очень сильная положительная связь между уровнем ГГТП и ДД ($r=0,943$; $p=0,005$), что отражает повышенную склонность к тромбообразованию на фоне интоксикационного синдрома.

Более того, показано, что при алкогольном генезе данный коэффициент был достоверно выше только при ЦП класса С по Чайлд-Пью по сравнению с его значениями у больных ХГ. В то время как при микст этиологии ЦП его достоверное увеличение отмечалось уже на стадии класса В. Следовательно, больные с микст этиологией заболевания более склонны к тромбообразованию и составляют группу риска осложненного течения ХГ и ЦП. Это обусловлено, скорее всего, наличием двух повреждающих факторов - ВГС и алкоголя.

Исходя из вышеизложенного, следует предположить, что коэффициент ДД/ФВ является прогностическим критерием формирования ЦП микст этиологии, а также дополнительным дифференциально-диагностическим критерием класса цирроза печени алкогольного генеза.

Выводы. 1. Хронический гепатит сочетанной (ВГС+алкоголь) этиологии характеризуется более выраженной клинической симптоматикой, хронический гепатит алкогольного генеза - достоверно более высокой биохимической активностью показателей холестаза.

2. При циррозе печени не выявлено достоверных различий по частоте регистрации клинических симптомов в зависимости от его этиологии и класса (В и С). Максимальная степень изменения основных биохимических показателей наблюдается у больных циррозом печени сочетанной этиологии класса В, а при алкогольном генезе - у больных циррозом печени класса С.

3. При хроническом гепатите и циррозе печени микст-этиологии (ВГС+алкоголь) достоверно чаще регистрируются больные с 3 генотипом и низкой вирусной нагрузкой.

4. При хронических гепатитах уровень агрегации тромбоцитов и эритроцитов достоверно ниже, а активность фактора Виллебранда значимо выше средних значений контрольной группы независимо от этиологии.

5. У больных циррозом печени класса В по Чайлд-Пью уровень МНО, длительность тромбинового времени и активность ФВ достоверно выше при микст этиологии по сравнению с показателями пациентов с циррозом печени алкогольного генеза. При циррозе печени класса С алкогольной этиологии достоверно более высокое содержание МНО и Д-димеров чем при циррозе печени микст.

6. При циррозе печени класса В алкогольного генеза выявлена очень сильная положительная связь между уровнем ГГТП и Д-димерами. При циррозе печени класса С алкогольной этиологии - сильные отрицательные

связи: между активностью АЛТ и количеством тромбоцитов, между уровнем АСТ и агрегацией тромбоцитов.

Список литературы:

- 1.Макашова В.В. Сравнительная клинико-гемостазиологическая характеристика больных хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии / Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И. [и др.] // Материалы XII Международного конгресса хирургов и гастроэнтерологов Евразии. - Баку, 2011. - С. 151
- 2.Макашова В.В. Структура цирроза печени и первичного рака в инфекционном стационаре / Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И. [и др.] // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 2012. - С. 234.
- 3.Билалова А.Р. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами различной этиологии / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 2012.-С. 55.
- 4.Макашова В.В. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика больных хроническими гепатитами различной этиологии / Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И. [и др.] // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 2012,- С. 233. .
- 5.Билалова А.Р. Клинические и гемостазиологические показатели у больных хроническими гепатитами и циррозами печени. / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Вестник гематологии. - 2013. - Т. 9, №4. - С. 46.
- 6.Билалова А.Р. Клинико-лабораторная характеристика больных хроническими гепатитами и циррозами печени / Билалова А.Р., Макашова

В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы XIII Международного конгресса хирургов и гастроэнтерологов Евразии. -Баку 2013. С. 167.

7.Билалова А.Р. Особенности системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени различной этиологии / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы XVIII Российской конференции «Гепатология сегодня». - Москва, 25-27 марта 2013. - С. 24.

8.Билалова А.Р. Клинико-лабораторная характеристика больных хроническими гепатитами различной этиологии / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] И Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - Москва, 25-27 марта 2013. - С. 59.

9.Кузнецов С.Д. Клинико-лабораторная характеристика естественного течения хронического гепатита С / Кузнецов С.Д., Макашова В.В., Билалова А.Р. [и др.] //

Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. -Москва, 25-27 марта 2013. - С. 223-224.

10. Билалова А.Р. Особенности клиники и системы гемостаза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Сборник научных трудов к 50-летию ЦНИИЭ Роспотребнадзора. - Москва, 2013. -С. 24-25.

11.П.Билалова А.Р. Клинические и гемостазиологические показатели у больных хроническими гепатитами и циррозами печени / Билалова А.Р., Макашова В.В., Астрина О.С. [и др.] // Материалы 6-ой Всероссийской научно-практической конференции "Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики в общемедицинской практике". - Казань, 18-19 октября 2013. - С. 54.

12. Макашова В.В. Структура заболеваемости хроническими вирусными гепатитами и цирроза печени в инфекционном стационаре / Макашова В.В., Билалова А.Р., Флоряну А.И. [и др.] // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием

«Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященная 200 летию КГМУ и 90летию кафедры инфекционных болезней КГМУ. -Казань, 8-10 октября 2014. - С. 54