

А. С. Тугушев<sup>1</sup>, Д. И. Михантьев<sup>2</sup>, В. В. Нешта<sup>2</sup>, О. С. Черковская<sup>1</sup>, Е. Д. Рязанова<sup>1</sup>

### Коррекция системы гемостаза у больных циррозом печени

<sup>1</sup>Запорожский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>ГП «Отделенческая клиническая больница на станции Запорожье-2 Приднепровской железной дороги»

**Ключевые слова:** цирроз печени, гемостаз, викасол, антикоагулянты.

Характер нарушений системы гемостаза при циррозе печени сложен, часто непредсказуем и касается всех его звеньев. При этом возможны как кровотечения, так и тромбозы. Причём декомпенсация заболевания сопровождается более глубоким гемостатическим дисбалансом в сторону тромбофилии. Это связано с тем, что гепатоцит является основным местом синтеза витамин К-зависимых и про- и антикоагулянтных белков. Соответственно, лечебная тактика должна быть направлена на коррекцию патогенетических механизмов гемостатического дисбаланса. С целью коррекции гемостатического дисбаланса нами было исследовано влияние викасола на про- и антикоагулянтное звенья системы гемостаза у 30 пациентов с циррозом печени. Определялись количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, уровни фибриногена, фибриногена «В», D-димера, активность протеина С и фактора свёртываемости F VIII. Показано, что у больных циррозом печени состояние гемостаза характеризуется дисбалансом в сторону гиперкоагуляции, который подтверждается снижением активности протеина С на фоне нормальной или повышенной активности фактора свёртывания F VIII. Назначение викасола способствует нормализации гемостатического дисбаланса за счёт синтеза витамин К-зависимых про- и антикоагулянтных факторов, подтверждением чему является повышение уровней как протромбинового индекса, так и протеина С.

### Корекція системи гемостазу у хворих із циррозом печінки

А. С. Тугушев, Д. І. Михантьєв, В. В. Нешта, О. С. Черковська, О. Д. Рязанова

Характер порушень системи гемостазу при цирозі печінки складний, часто непередбачуваний і стосується всіх його ланок. При цьому можливі як кровотечі, так і тромбози. Причому декомпенсація захворювання супроводжується більш глибоким гемостатичним дисбалансом у бік тромбофілії. Це пов'язано з тим, що гепатоцит є основним місцем синтезу вітаміну К-залежних і про- та антикоагулянтних білків. Відповідно, лікувальна тактика має бути спрямована на корекцію патогенетичних механізмів гемостатичного дисбалансу. З метою корекції гемостатичного дисбалансу дослідили вплив викасолу на про- та антикоагулянтну ланки системи гемостазу у 30 пацієнтів, які хворі на цироз печінки. Визначали кількість тромбоцитів, протромбінний індекс, активований частково тромбопластиновий час, рівні фібриногену, фібриногену «В», D-димера, активність протеїну С і фактора згортання F VIII. Показано, що у хворих на цироз печінки стан гемостазу характеризується дисбалансом у бік гіперкоагуляції, підтвердженням є зниження активності протеїну С на тлі нормальної або підвищеної активності фактора згортання F VIII. Призначення викасолу сприяє нормалізації гемостатичного дисбалансу внаслідок синтезу вітаміну К-залежних про- та антикоагулянтних факторів, підтвердженням є підвищення рівнів як протромбінного індексу, так і протеїну С.

**Ключові слова:** цироз печінки, гемостаз, викасол, антикоагулянти.

*Запорізький медичний журнал. – 2015. – №5 (92). – С. 45–47*

### Hemostasis system correction in patients with cirrhosis

A. S. Tugushev, D. I. Mikhantsev, V. V. Neshta, O. S. Cherkovska, E. D. Ryzanova

Nature of violations of hemostasis system in cirrhosis is difficult, often unpredictable and concerns all its links. Thus both bleedings and thrombosis are possible. Disease decompensation is accompanied by deeper haemostatic imbalance towards thrombophilia. It is connected with that hepatocytes is the main place of synthesis vitamin K dependent pro- and anticoagulant proteins. Respectively, medical tactics should be directed on correction of pathogenetic mechanisms of haemostatic imbalance.

**Aim.** To estimate influence Vikasolum on pro- and anticoagulant link of hemostasis in patients with cirrhosis.

**Methods and results.** 30 patients with cirrhosis were under supervision. Patients received Vikasolum in dose 1.0 ml of 0.01 % solution intramuscularly 3 times a day within 3–4 days, with shift to oral route – on 1 tablet (0.015) twice a day up to 2 weeks. Estimation of procoagulant unit included determination of the number of platelets, prothrombin index, activated partial thromboplastin time, blood-coagulation factor F VIII, fibrinogen levels, «B» and D-dimer fibrinogen. Anticoagulant system was evaluated with activity of coagulation inhibitor of protein C.

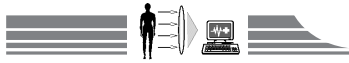
It is shown that hemostasis condition is characterised by an imbalance towards hyper coagulation on the ground of normal or hyperactivated blood-coagulation factor F VIII in patients with cirrhosis. At appointment of vikasoli increase levels of a protrombin index and the protein C is noted.

**Conclusion.** Vikasolum intake promotes normalisation of a haemostatic imbalance, vitamin K dependent pro- and anticoagulant factors synthesis.

**Key words:** Liver Cirrhosis, Hemostasis, Vikasolum, Anticoagulants.

*Zaporozhye medical journal 2015; №5 (92): 45–47*

Характер нарушений системы гемостаза при циррозе печени (ЦП) сложен, часто непредсказуем и касается всех его звеньев – сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного и фибринолиза. Принято считать, что при циррозе возникает состояние гипокоагуляции с повышенной склонностью к кровотечениям. Однако целый ряд авторов публикаций не поддерживают это мнение, а интерпретацию лабораторных показателей объясняют стандартной методо-



логией, где недостаточно исследуются прокоагулянтная и антифибринолитическая системы гемостаза. Многими исследователями установлено состояние гиперкоагуляции при циррозе печени. Причём декомпенсация заболевания (кровотечение, асцит, энцефалопатия) сопровождаются более глубоким гемостатическим дисбалансом в сторону тромбофилии, а развитие осложнений связано с повышением воротного давления вследствие тромбоза [1,2,4,7,9–11]. Причина коагуляционного дисбаланса объясняется тем, что гепатоцит является основным местом синтеза всех белков свёртывающей системы, как прокоагулянтных (за исключением фактора фон Виллебранда и фактора VIII), так и ингибиторов свёртывания (антитромбин III, протеины С, S,  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\alpha$ -антитрипсин и др.). Причём и те, и другие являются витамина К-зависимыми белками. При печёночной недостаточности количество этих белков в различной пропорции снижается, что и приводит к нарушению гемостатического баланса с развитием как гипокоагуляции, так и тромбофилии [3,5,6,8,13]. Сегодня нет единого доступного теста, который мог бы точно указать на риск развития кровотечения или тромбоза у больных ЦП, что может привести к назначению неадекватного лечения [6,12].

Таким образом, ввиду сомнений относительно причин коагулопатии при циррозе печени, лечебная тактика должна быть направлена в первую очередь не на нормализацию лабораторных тестов, а на коррекцию патогенетических механизмов гемостатического дисбаланса. Одним из таких может быть дефицит синтеза витамин К-зависимых про- и антикоагулянтных факторов.

В настоящем исследовании изучено влияние викасола не только на про-, но и на антикоагулянтное звенья системы гемостаза.

#### Цель работы

Оценить влияние викасола на про- и антикоагулянтное звенья гемостаза у больных циррозом печени.

#### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 30 пациентов с ЦП (25 – после перенесённого желудочно-кишечного кровотечения, 5 – с разрешившимся асцитом). Больные получали викасол по 1,0 мл 0,01% раствора внутримышечно 3 раза в день в течение 3–4 суток, с переходом на таблетированный приём по 1 таблетке (0,015) два раза в день до двух недель. Никакие другие препараты, направленные на систему гемостаза, в этот период больные не принимали. Оценивали изменение про- и антикоагулянтного звеньев гемостаза.

Определялись следующие показатели коагулограммы: количество тромбоцитов, протромбиновый индекс (ПИ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровни фибриногена, фибриногена «В», D-димера (продукт деградации фибрина, считающийся маркером присутствия тромбоза), активность протеина С (ингибитор свёртываемости) и фактора свёртываемости F VIII.

#### Список литературы

1. Оценка системы гемостаза при циррозе печени / А.С. Тугушев, А.А. Кремзер, В.В. Избицкий и др. // Запорожский медицин-

#### Результаты и их обсуждение

Исходя из данных обследования, показатели стандартной коагулограммы до начала приёма викасола – уровень тромбоцитов, протромбиновый индекс, фибриноген, АЧТВ – у клинически компенсированных больных ЦП находились в пределах нормы, что не позволяет говорить о гипокоагуляции как одной из причин развития геморрагических осложнений. При этом практически у всех пациентов отмечено повышение активности фактора свёртывания F VIII в сыворотке крови на фоне снижения активности антикоагулянтного протеина С (табл. 1). Эти данные могут служить подтверждением состояния тромбофилии у больных ЦП до развития осложнений.

Таблица 1

#### Изменение показателей гемостаза у больных циррозом печени на фоне приёма викасола

Показатели гемостаза	Норма	Больные	
		До лечения	После лечения
Тромбоциты	180–320x10 <sup>9</sup> /мл	140±20x10 <sup>9</sup> /мл	146±22x10 <sup>9</sup> /мл
Протромбиновый индекс	95–105%	80±8%*	95,0±12%*
Фибриноген	2–4 г/л	2,8±0,4 г/л	3,0±0,5 г/л
АЧТВ	35–50	42±5	40±7
F VIII	50–200%	198,0±13,0%	188±15,0%
Протеин С	70–130%	50,0±5,0%*	68,0±6,0*

Примечание: \* –  $p < 0,01$ .

При контрольном обследовании через 2–3 недели после окончания приёма викасола у всех больных отмечалось в разной степени выраженности повышение активности протеина С (однако до нормы не восстанавливалась) и протромбинового индекса – витамин К-зависимых пептидов. То есть викасол, по нашему мнению, – препарат, нормализующий гемостатический дисбаланс, стимулирующий синтез в печени витамин К-зависимых факторов системы гемостаза, как прокоагулянтных (протромбин), так и антикоагулянтных (протеин С). Поэтому его использование у больных циррозом печени целесообразно и при кровотечениях, и при тромбофилиях.

#### Выводы

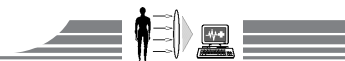
1. У больных ЦП состояние гемостаза характеризуется дисбалансом в сторону гиперкоагуляции, подтверждением чему является снижение активности протеина С на фоне нормальной или повышенной активности фактора свёртывания F VIII.

2. При коррекции системы гемостаза у больных циррозом печени необходимо оценивать влияние препаратов как на про-, так и антикоагулянтную систему.

3. Назначение викасола нормализует гемостатический дисбаланс за счёт синтеза витамин К-зависимых про- и антикоагулянтных факторов, подтверждением чего является повышение уровней как протромбинового индекса, так и протеина С.

ский журнал. – 2011. – Т. 13. – №3. – С. 74–75.

2. Aggarwal A. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: Systematic review / A. Aggarwal, K. Puri,



- L. Suthat // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20(18). – P. 5737–5745.
3. Arshad F. Hypercoagulability as a contributor to thrombotic complications in the liver transplant recipient / F. Arshad, T. Lisman, R.J. Porte // *Liver International.* – 2013. – Vol. 33(6). – P. 820–827.
  4. Boyer Th.D. Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis / Th.D. Boyer, Sh. Habib // *Clinical Liver Disease.* – 2014. – Vol. 3(6). – P. 111–113.
  5. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation / M. Habib, L.N. Roberts, R.K. Patel et al. // *Liver International.* – 2014. – Vol. 34(5). – P. 672–678.
  6. Intagliata N.M. Management of disordered hemostasis and coagulation in patients with cirrhosis / N.M. Intagliata, H. Stephen // *Clinical Liver Disease.* – 2014. – Vol. 3(6). – P. 114–117.
  7. Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – Possibilities and caveats / T. Lisman, P.W. Kamphuisen, P.G. Northup, R.J. Porte // *J Hepatology.* – 2013. – Vol. 59(2). – P. 358–366.
  8. Mallett S.V. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease / S.V. Mallett, P. Chowdary, A.K. Burroughs // *Liver International.* – 2013. – Vol. 33(7). – P. 961–974.
  9. Northup P.G. Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician / P.G. Northup, S.H. Caldwell // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2013. – Vol. 11(9). – P. 1064–1074.
  10. Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment / S. Nusrat, M.S. Khan, J. Fazili, M.F. Madhoun // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20(18). – P. 5442–5460.
  11. Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis / K.I. Rodriguez-Castro, P. Simioni, P. Burra, M. Senzolo // *Liver International.* – 2012. – Vol. 32(10). – P. 1465–1476.
  12. Tapper E.B. Coagulopathy in cirrhosis – The role of the platelet in hemostasis / E.B. Tapper, S.C. Robson, R. Malik // *J Hepatology.* – 2013. – Vol. 59(4). – P. 889–890.
  13. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis / A. Tripodi, M. Primignani, L. Lemma et al. // *J Hepatology.* – 2013. – Vol. 59(2). – P. 265–270.
- References**
1. Tugushev, A. S., Kremzer, A. A., Izbitskij, V. V., Nechepurenko, I. G., & Panchenko, L. V. (2011). Ocenka sistemy gemostaza pri cirroze pecheni [Assessment of system of a hemostasis at cirrhosis]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 13(3), 74–75. [in Ukrainian].
  2. Aggarwal, A., Puri, K., & Suthat, L. (2014). Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhotic patients: Systematic review. *World J Gastroenterol.*, 20(18), 5737–5745. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5737.
  3. Arshad, F., Lisman, T., & Porte, R. J. (2013). Hypercoagulability as a contributor to thrombotic complications in the liver transplant recipient. *Liver International*, 33(6), 820–827. doi: 10.1111/liv.12140.
  4. Boyer, Th. D., & Habib, Sh. (2014). Portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Clinical Liver Disease*, 3(6), 111–113.
  5. Habib, M., Roberts, L. N., Patel, R. K., Wendon, J., Bernal, W., & Arya, R. (2014). Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. *Liver International*, 34(5), 672–678. doi: 10.1111/liv.12369.
  6. Intagliata, N. M., & Stephen, H. (2014). Management of disordered hemostasis and coagulation in patients with cirrhosis. *Clinical Liver Disease*, 3(6), 114–117. doi: 10.1002/cld.333.
  7. Lisman, T., Kamphuisen, P. W., Northup, P.G., Porte, R. J. (2013). Established and new-generation antithrombotic drugs in patients with cirrhosis – Possibilities and caveats. *J Hepatology*, 59(2), 358–366. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.027.
  8. Mallett, S. V., Chowdary, P., & Burroughs, A. K. (2013). Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease. *Liver International*, 33(7), 961–974.
  9. Northup, P. G., & Caldwell, S. H. (2013). Coagulation in Liver Disease: A Guide for the Clinician. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(9), 1064–1074. doi: 10.1016/j.cgh.2013.02.026.
  10. Nusrat, S., Khan, M. S., Fazili, J., & Madhoun, M. F. (2014). Cirrhosis and its complications: Evidence based treatment. *World J Gastroenterol.*, 20(18), 5442–5460. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5442.
  11. Rodriguez-Castro, K. I., Simioni, P., Burra, P., & Senzolo, M. (2012). Anticoagulation for the treatment of thrombotic complications in patients with cirrhosis. *Liver International*, 32(10), 1465–1476. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02839.x.
  12. Tapper, E. B., Robson, S. C., & Malik, R. (2013). Coagulopathy in cirrhosis – The role of the platelet in hemostasis. *J Hepatology*, 59(4), 889–890. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.040.
  13. Tripodi, A., Primignani, M., Lemma, L., Chantarangkul, V., & Mannucci, P. M. (2013). Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatology*, 59(2), 265–270. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.036.

**Сведения об авторах:**

Тугушев А. С., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: tugushev63@mail.ru.  
 Михантьев Д. И., зав. хирургическим отделением, ГП «Отделенческая клиническая больница на станции Запорожье-2 Приднепровской железной дороги».

Нешта В. В., к. мед. н., врач-ординатор хирургического отделения, ГП «Отделенческая клиническая больница на станции Запорожье-2 Приднепровской железной дороги».

Черковская О. С., к. мед. н., ассистент каф. факультетской хирургии, Запорожский государственный медицинский университет.

Рязанова Е. Д., студентка, Запорожский государственный медицинский университет.

**Відомості про авторів:**

Тугушев А. С., к. мед. н., асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: tugushev63@mail.ru.

Міхантьєв Д. І., зав. хірургічного відділення, ДП «Відділкова клінічна лікарня на станції Запоріжжя-2 Придніпровської залізниці».

Нешта В. В., к. мед. н., лікар-ординатор хірургічного відділення, ДП «Відділкова клінічна лікарня на станції Запоріжжя-2 Придніпровської залізниці».

Черковська О. С., к. мед. н., асистент каф. факультетської хірургії, Запорізький державний медичний університет.

Рязанова О. Д., студентка, Запорізький державний медичний університет.

**Information about authors:**

Tugushev A. S., MD, PhD, Assistant, Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: tugushev63@mail.ru.

Mikhantsev D. I., Head of Surgical Department, SD «Local Clinical Hospital on the Station Zaporizhzhia-2 of the Pridneprovsky Railway».

Neshta V. V., MD, PhD, Attending Physician, Surgical Department, SD «Local Clinical Hospital on the Station Zaporizhzhia-2 of the Pridneprovsky Railway».

Cherkovska O. S., MD, PhD, Assistant, Department of Faculty Surgery, Zaporizhzhia State Medical University.

Ryazanova Ye. D., student, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 01.10.2015 г.