

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

*М.Ю. Пластун, В.Н. Зорин, Ю.В. Артемов***ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ И СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ КАЛЬКУЛЕЗНЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В ПРЕД- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ***Крымский государственный медицинский университет им. С.И.Георгиевского*

Изучена функциональная активность фибринолитической и свертывающей систем у 23 пациентов, страдающих хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) и метаболическим синдромом (МС) и 38 пациентов, страдающих ХКХ без метаболических нарушений в периоперационном периоде. Выявлено, что фибринолитическая активность больных ХКХ до операции была снижена по сравнению с нормой, независимо от наличия у данного контингента больных метаболического синдрома. Развитие метаболического синдрома у больных ХКХ приводит к углублению нарушения активности гемостаза и фибринолиза, проявляющееся в повышении гемокоагуляционных свойств крови. У больных ХКХ, страдающих МС, в связи с изменением функциональной активности фибринолитической и свертывающей систем возрастает риск развития тромбоэмболических осложнений, что должно быть учтено в период предоперационной подготовки и при выборе способа хирургического лечения.

**Ключевые слова:** фибринолиз, свертывающая система, хронический калькулезный холецистит, метаболический синдром, периоперационный период.

Состояние гемостаза и фибринолиза у больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) изучается весьма активно последние 50 лет. Результаты проведенных исследований неоднозначны и разноречивы. Вместе с тем, разноречивость оценки активности свертывающей и фибринолитической систем у данных пациентов может быть объяснена наличием сопутствующих заболеваний, способных изменять кондиции этих систем гемостаза. В качестве примера такого патологического состояния вполне может служить метаболический синдром (МС). Интерес к последнему определяется хотя бы тем фактом, что нарушения углеводного и липидного обмена у больных с артериальной гипертензией при наличии синдрома инсулинорезистентности в отличие от больных, не имеющих указанной патологии, в значительном случае наблюдается гепатоцитоз и холестаз [1- 3, 6]. Переоценить патогенетическое значение этой патологии у больных ХКХ сложно.

Присоединение метаболического синдрома к хроническому холециститу осложняет течение болезни, затрудняет лечение и существенно ухудшает прогноз. Это следует из оценки хотя бы одного параметра – артериальной гипертензии, потому, что у лиц, страдающих повышенным АД, частота тромбозов сосудов намного превышает таковую в об-

щей популяции [4, 8, 9, 12]. Двукратное увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний с фатальным финалом при наличии МС обусловлено не только атеросклерозом, но и атеротромбозом [5, 7, 10, 11]. Ухудшают реологические свойства крови при МС и дислипидемия на фоне гипергликемии. Несомненно ведущей причиной повышения свертываемости крови у больных с метаболическим синдромом является активация тромбопластинообразования [4, 11, 13].

По мнению некоторых исследователей наибольшее значение в патогенезе МС имеет сочетание воспаления с гиперкоагуляцией и фибринолизом [6].

Вышеуказанные проблемы усугубляются активацией тромбоцитарного гемостаза. При этом внутрисосудистая активность тромбоцитов характеризуется числа сфероцитов, сфероэхиноцитов и биполярных форм. Возрастает количество активных тромбоцитов и их присутствие в агрегатах параллельно с увеличением числа малых и больших агрегатов. Тем не менее, гипотензивная терапия приводит к снижению тромбоксанобразования вследствие угнетения активности тромбоксансинтетазы и циклооксигеназы [4].

В связи с тем, что в современной литературе отсутствуют публикации, посвященные проблеме МС у больных ХКХ, *ц е л ь ю* наше-

го исследования было выбрано изучение отдельных параметров свертывающей системы крови и фибринолиза у данного контингента больных.

### *Материал и методы*

Обследован 61 больной хроническим калькулезным холециститом с длительностью заболевания более 5 лет (55 женщин и 6 мужчин) в возрасте 30 – 85 лет. Все больные были разделены на 2 группы: 1 опытную группу составило 38 пациентов, страдающих ХКХ без метаболического синдрома. Во 2 группу – 23 пациента (15 женщин и 5 мужчин), страдающих ХКХ и метаболическим синдромом. Верификация метаболического синдрома проводилась на основании жалоб, образа жизни, характера питания, наследственной отягощенности, наличие сопутствующих заболеваний (эндокринных заболеваний, сахарного диабета 2 типа) т.е. сбора анамнеза, клинической картины заболевания, данных объективного осмотра (определение АД, ЧСС, ИМТ, ОТ), лабораторно-инструментальных методов исследования (липиды плазмы крови, гликемия, биохимические анализы крови, офтальмоскопия, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, эхокардиография).

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 и 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 for Windows.

### *Результаты и обсуждение*

Полученные результаты, представленные в таблице, свидетельствуют, что активность систем фибринолиза и гемостаза у больных ХКХ и МС в предоперационном периоде довольно ощутимо изменена. В частности, о повышении гемокоагуляционных свойств крови говорит уровень фибриногена на фоне низкой активности естественного антикоагулянта антитромбина III (АТ-III). Зарегистрированный показатель концентрации фибриногена в крови у больных 2 группы составил в среднем  $3,52 \pm 0,11$  г/л, т.е. не превышает верхнюю

**Таблица.**

Показатели активности фибринолитической и свертывающей систем крови у больных с метаболическим синдромом на фоне хронического калькулезного холецистита,  $M \pm m$

Показатели	Норма, n = 20	I группа, n = 38	II группа больных, n = 23
Фибриноген, г/л	$2,74 \pm 0,12$	$2,81 \pm 0,09$ ; $p_1 > 0,5$	$3,52 \pm 0,11$ ; $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,05$
Антитромбин III, %	$100,0 \pm 2,2$	$83,4 \pm 3,8$ ; $p_1 < 0,05$	$74,8 \pm 2,6$ ; $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,01$
Урокиназная активность, %	$100,0 \pm 9,0$	$87,9 \pm 4,3$ ; $p_1 < 0,05$	$81,3 \pm 3,9$ ; $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,1$
Активаторная активность крови, %	$100,0 \pm 2,3$	$89,6 \pm 2,3$ ; $p_1 < 0,001$	$74,4 \pm 2,4$ ; $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,001$
Антиактиваторная активность	$100,0 \pm 3,7$	$91,5 \pm 2,2$ ; $p_1 < 0,02$	$108,1 \pm 2,9$ ; $p_1 < 0,05$ ; $p_2 < 0,001$
Быстродействующие антиплазмины, %	$100,0 \pm 6,4$	$119,3 \pm 3,6$ ; $p_1 < 0,001$	$128,3 \pm 4,8$ ; $p_1 < 0,001$ ; $p_2 < 0,05$
Медленнодействующие антиплазмины, %	$100,0 \pm 3,4$	$112,8 \pm 4,2$ ; $p_1 < 0,05$	$118,8 \pm 4,1$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,5$
Плазмин, %	$100,0 \pm 8,5$	$81,3 \pm 4,1$ ; $p_1 < 0,05$	$79,3 \pm 3,8$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,5$
Плазминоген, %	$100,0 \pm 7,5$	$84,2 \pm 5,7$ ; $p_1 < 0,05$	$75,2 \pm 3,7$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,5$
Суммарная фибринолитическая активность, %	$100,0 \pm 7,2$	$80,3 \pm 5,1$ ; $p_1 < 0,01$	$73,6 \pm 4,1$ ; $p_1 < 0,01$ ; $p_2 > 0,5$

**Примечание:**  $p_1$  – достоверность различий по сравнению с нормой;  $p_2$  – достоверность различий по сравнению с I группой.

границу общепринятой биологической нормы. Вместе с тем, полученная величина достоверно больше, нежели показатели в группе здоровых лиц ( $p1 < 0,05$ ) и у больных ХКХ, не страдающих метаболическим синдромом ( $p2 < 0,05$ ). Содержание антитромбина III в крови пациентов в опытной группе снижено весьма убедительно, не только по сравнению с нормой ( $p1 < 0,001$ ). Зафиксированный до оперативного лечения показатель –  $74,8 \pm 2,6\%$  значительно ниже показателя концентрации АТ-III в первой обследуемой группе больных ХКХ ( $p2 < 0,01$ ).

Изучение системы фибринолиза показало, что в целом активность этой системы гемостаза у больных ХКХ была снижена, учитывая характер динамики отдельных ее показателей. Так, активность мочевого активатора – урокиназы в первой группе больных составила  $87,9 \pm 4,3\%$  при норме  $100,0 \pm 9,0\%$  ( $p1 < 0,05$ ), во второй группе –  $81,3 \pm 3,9\%$  ( $p1 < 0,01$ ). Несмотря на визуальное различие абсолютных величин полученных показателей в процессе статистического анализа оно не подтверждается ( $p2 < 0,1$ ). Активность активатора плазминогена в крови у больных ХКХ, протекающим в сочетании с МС, не только существенно ниже, чем у здоровых лиц –  $74,4 \pm 2,4\%$  ( $p1 < 0,001$ ), но и достоверно меньше показателя больных первой группы –  $89,6 \pm 2,3\%$  ( $p1 < 0,001$ ). В известной мере это может быть объяснено высокой активностью ингибиции кровяного активатора плазминогена. Показатель антиактиваторной активности у больных ХКХ и МС до оперативного лечения составил  $108,1 \pm 2,9\%$ , что на 8% превышает норму ( $p1 < 0,05$ ). В свою очередь, антиактиваторная активность крови у больных ХКХ была умеренно сниженной –  $91,5 \pm 2,2\%$  ( $p1 < 0,02$ ). Сопоставление вышеуказанных разномекторных величин позволило выявить различия между ними, достигающие степени достоверности ( $p2 < 0,001$ ).

Рассматривая состояние эффекторного звена системы фибринолиза у больных ХКХ, нельзя не отметить, что низкая по сравнению со здоровыми лицами активность ключевого энзима, разрушающего фибрин – плазмينا, обусловлена рядом причин. К последним относятся уже упоминавшееся угнетение продукции активатора плазминогена у обследуемых больных, а также отнюдь невысокий уро-

вень концентрации в крови плазминогена на фоне усиления ее ингибиторного потенциала. Свидетельством тому являются данные, представленные в таблице, из которых следует, что суммарная фибринолитическая активность у больных ХКХ по сравнению с нормой снижена независимо от наличия у них МС. Этот показатель составляет  $80,3 \pm 5,1\%$  при норме  $100,0 \pm 7,2\%$  у больных ХКХ без МС ( $p1 < 0,01$ ) и  $73,6 \pm 4,1\%$  у пациентов с метаболическими нарушениями ( $p1 < 0,01$ ). Выявить же статистически достоверных различий между указанными величинами не удалось ( $p2 > 0,5$ ). Из таблицы видно, что аналогичная тенденция характерна и для показателей концентрации плазминогена и плазмина в крови больных ХКХ.

Анализ ингибиторов плазмина свидетельствовал о том, что в крови у больных ХКХ повышается активность как медленно – так и быстродействующих антиплазминов. Особенностью является тот факт, что степень повышения медленнодействующих антиплазминов не зависит от наличия МС. Зарегистрированные показатели составляют  $112,8 \pm 4,2\%$  ( $p1 < 0,05$ ) у больных ХКХ в предоперационном периоде, у пациентов с МС, обследуемых в эти же сроки, –  $118,8 \pm 4,1\%$  ( $p1 < 0,01$ ). Сопоставление этих показателей выявило их идентичность ( $p2 > 0,5$ ). Динамика быстродействующих антиплазминов другая. Во-первых – более значительное увеличение их активности по сравнению с медленнодействующими. Так, у больных ХКХ без МС полученный показатель превысил норму в среднем на  $19,3\%$  ( $p1 < 0,001$ ), у пациентов ХКХ с метаболическим синдромом увеличение было еще более внушительным – на  $28,3\%$  ( $p1 < 0,001$ ). Последняя величина не только больше нормы, но и достоверно превосходит уровень быстродействующих антиплазминов у больных ХКХ, не страдающих метаболическим синдромом ( $p2 < 0,05$ ).

Опираясь на полученные результаты, можно говорить, что у больных ХКХ в предоперационном периоде наблюдается угнетение фибринолитической активности крови, происходящее параллельно с увеличением ее коагулирующих свойств. Присоединение МС к вышеуказанному заболеванию желчного пузыря усиливает в определенной степени нарушения гемостаза и фибринолиза. Возможных причин этому может быть несколько.

## Выводы

1. Фибринолитическая активность больных ХКХ до операции была снижена по сравнению с нормой, независимо от наличия у данного контингента больных метаболического синдрома.

2. Развитие метаболического синдрома у больных ХКХ приводит к углублению нарушения активности гемостаза и фибринолиза, проявляющееся в повышении гемокоагуляционных свойств крови – показатель концентрации фибриногена в крови не превышает верхнюю границу биологической нормы на фоне низкой активности естественного антикоагулянта – антитромбина III, значительном снижении урокиназной активности, активаторной активности крови, суммарной фибринолитической активности, концентрации плазминогена и плазмина на фоне повышения активности медленно- и быстродействующих антиплазминов.

3. У больных ХКХ, страдающих МС, в связи с изменением функциональной активности фибринолитической и свертывающей систем возрастает риск развития тромбоемболических осложнений, что должно быть учтено в период предоперационной подготовки и при выборе способа хирургического лечения.

## ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТА ЗГОРТАЮЧОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ ХРОНІЧНИМ КАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ В ПЕРЕД- І ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДАХ

*М.Ю. Пластун, В.М. Зорін, Ю.В. Артёмов*

Вивчена функціональна активність фібринолітичної та згортаючої систем у 23 пацієнтів, які страждають хронічним калькульозним холециститом (ХКХ) і метаболічним синдромом (МС) та 38 пацієнтів, які страждають ХКХ без метаболічних порушень в періопераційному періоді. Виявлено, що фібринолітична активність хворих ХКХ до операції була знижена у порівнянні з нормою, незалежно від наявності у даного контингенту хворих метаболічного синдрому. Розвиток метаболічного синдрому у хворих ХКХ призводить до поглибленню порушення активності гемостазу і фібринолізу, яке проявляється в підвищенні гемокоагуляційних властивостей крові. У хворих ХКХ, які страждають МС, у зв'язку зі зміною функціональної активності фібринолітичної і звертаючої систем зростає ризик розвитку тромбоемболических ускладнень, що повинно бути враховано в період передопера-

ційної підготовки та при виборі способу хірургічного лікування.

**Ключові слова:** фібриноліз, звертаюча система, хронічний калькульозний холецистит, метаболічний синдром, періопераційний період.

## THE FUNCTIONAL ACTIVITIES OF FIBRINOLYTIC AND COAGULATION SYSTEMS IN PATIENTS WITH CHRONIC CALCULOUS CHOLECYSTITIS AND METABOLIC SYNDROME IN PRE- AND POSTOPERATIVE PERIODS

*M.Y. Plastun, V.N. Zorin, Y.V. Artemov*

The functional activities of fibrinolytic and coagulation systems was studied in 23 patients with chronic calculous cholecystitis (CCC) and metabolic syndrome (MS) and 38 patients suffering from CCC without metabolic disturbances in perioperation period. It was revealed, that fibrinolytic activity of patients with CCC before operation was decreased compared to norm, not depending on the presence of MS in this contingent of patients. The development of MS in patients with CCC leads to the deepening of the disturbances in activities of hemostasis and fibrinolysis, presenting with an increase in coagulation blood properties. In patients with CCC and MS the risk of development of thromboembolic complication increases in connection with the changes of functional activities of fibrinolytic and coagulation systems, that should be taken into account in the period of preoperation preparation and for the choice of method of surgical treatment.

**Key words:** fibrinolysis, coagulation system, chronic calculous cholecystitis, metabolic syndrome, perioperation period.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 280 с.
2. Губергриц Н.Б. Желчнокаменная болезнь в лекциях С.П.Боткина / Н.Б. Губергриц // Университетская клиника. – 2008. – Т. 4, №1. – С. 56-67.
3. Дзяк В.Н. Свертываемость и фибринолиз при заболеваниях печени и желчных путей / В.Н. Дзяк, А.А. Коваль, В.И. Лозенко, Ф.Т. Курамова // Гастроэнтерология. – 1975. – №7. – С.35-40.
4. Коркушко О.В. Реологические свойства крови при старении и факторы, их определяющие / О.В. Коркушко, В.Ю. Лишневецкая, Г.В. Дужак // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – №1. – С.5-15.
5. Котін В.З. Коронарний аспект електрокардіограми у пацієнтів із захворюваннями жовчного міхура / В.З. Котін, А.П. Черемиський, С.Б. Кутепов // Шпитальна хірургія. – 2007. – №3. – С.64-67.
6. Лыс П.В. Фибринолитическая активность крови при хирургических заболеваниях печени и желчных путей / П.В. Лыс / в кн. Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. – Саратов, 1973. – С. 249-25.

7. Пирузян Г.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и адаптационные возможности у больных калькулезным холециститом / Г.М. Пирузян // *Клин.мед.* – 2005. – Т. 83, № 3. – С. 38-42.
8. Ташук В.К. Стан згортальної, протизгортальної, фібрінолітичної систем крові, показники системного протеолізу на тлі структурних змін сонних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою в поєднанні з ішемічною хворобою серця / В.К. Ташук, Д.В. Шорікова, М.О. Гінгуляк, Е.І. Шоріков // *Кровообіг та гемостаз.* – 2006. – № 4. – С. 39-44.
9. Цимбалова Т.Е. Система гемостаза и артериальная гипертензия / Т.Е. Цимбалова, В.Г. Баринов, О.Ю. Кудряшова, Д.А. Затейщиков // *Новости кардиологии.* – 2009. – С. 1-18.
10. Bick R.S. Antitrombin III patterns in disseminated intravascular coagulation / R.S. Bick, M.D. Bick, B.S. Fekete // *Amer. J. Clin. Pathology.* – 1980. – Vol. 73, № 4. – P. 577-583.
11. Gianstane C. Fibrinogen, D-dimer and thrombin-anti-thrombin complexes in a random population sample: relationships with other cardiovascular risk factors / C. Gianstane, N. Fiotti, L. Cattin // *Thromb. Haemostasis.* – 1994. – Vol. 71. – P. 581-586.
12. Keskin A. Fibrinolytic activity and platelet release reaction in essential hypertension. / A. Keskin, M. Tombuloglu, F. Buyukkececi // *Jpn. Heart. J.* – 1994. – Vol. 35, № 6. – P.757-763.
13. Woodward M. Epidemiology of coagulation factors, inhibitor and activator markers: The Third Glasgow Monica Survey II. Relationships to cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease / M. Woodward, G.D. Lowe, A. Rumpley // *Brit. J. Haematol.* – 1997. – Vol. 97. – P. 785-797.

---

Стаття надійшла 15.02.2011