© CC Коллектив авторов, 2021
УДК 616.36-008.5-089-06 : 616.151.5
DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-12-20

ИЗМЕНЕНИЯ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕОПУХОЛЕВОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

В. Э. Федоров[1]*, Б. С. Харитонов[1], А. Д. Асланов[2], О. Е. Логвина[2], М. С. Нарыжная[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Саратов, Россия
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный университет имени Х. М. Бербекова» Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Нальчик, Россия

Поступила в редакцию 29.10.2020 г.; принята к печати 28.04.2021 г.

ЦЕЛЬ. Изучение особенностей изменений свертывающей системы крови, способствующих развитию послеоперационных осложнений у пациентов в зависимости от стадии неопухолевой механической желтухи при поступлении.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ. Обследованы 537 больных механической желтухой, у которых проанализированы изменения в свертывающей системе крови. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз характеризовали следующие тесты: резистентность капилляров, число десквамированных эндотелиальных клеток, количество тромбоцитов крови. Плазменный гемостаз анализировали с помощью активированного частичного тромбопластинового времени, уровня растворимого фибрина в плазме, тромбинового времени, протромбинового отношения, протромбинового индекса, содержания фибриногена в крови. Затем определяли в крови XIIa-зависимый фибринолиз и уровень D-димера фибрина в плазме крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Установлено, что в первой стадии механической желтухи, при холестазе, не выявлены изменения гемокоагуляции, выходящие за границы нормы. Во второй стадии, при цитолизе гепатоцитов, гипербилирубинемия и гипертрансаминаземия способствуют активации сначала тромбоцитарного, а затем и плазменного гемостаза. В третьей стадии (холангита) гибель эндотелиоцитов возрастает, и возникают дефицит факторов свертывания крови за счет их потребления и усиление фибринолиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В стадии холестаза у пациентов с неопухолевой механической желтухой показатели свертывающей системы крови сохраняются в пределах референсных значений. В стадии цитолиза по мере нарастания эндотелиотоксикоза начинается активация тромбоцитарного и плазменного гемостаза, что может приводить к тромбозам и тромбоэмболиям в жизненно важных органах. В стадии холангита дальнейшая активация плазменного гемостаза обуславливает геморрагический синдром. Возникновение описанных нарушений гемокоагуляции по мере прогрессирования механической желтухи диктует необходимость мониторинга изменений свертывающей системы и их коррекции для профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: *желчнокаменная болезнь, механическая желтуха, холестаз, цитолиз, холангит, гемостаз, свертывающая система крови*

Для цитирования: Федоров В. Э., Харитонов Б. С., Асланов А. Д., Логвина О. Е., Нарыжная М. С. Изменения свертывающей системы крови, детерминирующие послеоперационные осложнения у больных неопухолевой механической желтухой. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова*. 2021;180(2):12–20. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-12-20.

Автор для связи: Владимир Эдуардович Федоров, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, 410056, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112. E-mail: v.e.fedorov@yandex.ru.

CHANGES IN THE BLOOD COAGULATION SYSTEM THAT DETERMINE POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH NON-TUMOR MECHANICAL JAUNDICE

Vladimir E. Fedorov[1]*, Boris S. Kharitonov[1], Akhmed D. Aslanov[3], Oksana E. Logvina[3], Maria S. Narizhnaya[1]

[1] Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia
[2] Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov, Nalchik, Russia

Received 29.10.2020; accepted 28.04.2021

The OBJECTIVE was to study the features of changes in the blood coagulation system that contribute to the development of postoperative complications in patients depending on the stage of non-tumor mechanical jaundice at admission.

METHODS AND MATERIALS. A total of 537 patients with mechanical jaundice were examined and changes in the blood coagulation system were analyzed. Vascular-platelet hemostasis was characterized by the following tests: capillary resistance, the number of desquamated endothelial cells, the number of blood platelets. Plasma hemostasis was analyzed using activated partial thromboplastin time, plasma soluble fibrin level, thrombin time, prothrombin ratio, prothrombin index, and fibrinogen blood level. Then, XIIa-dependent fibrinolysis in the blood and the level of the fibrin D-dimer in the blood plasma were determined.

RESULTS. It was found that in the first stage of mechanical jaundice, with cholestasis, there were no changes in blood coagulation system that go beyond the normal limits. In the second stage, during cytolysis of hepatocytes, hyperbilirubinemia and hypertransaminasemia contribute to the activation of platelet first, and then plasma hemostasis. In the third stage (cholangitis), the death of endotheliocytes increases and there is a deficiency of blood coagulation factors due to their consumption and increased fibrinolysis.

CONCLUSION. In the stage of cholestasis in patients with non-tumors mechanical jaundice, the parameters of the coagulation system remain within the reference values. In the stage of cytolysis, as endotheliotoxicosis increases, platelet and plasma hemostasis begins to activate, which can lead to thrombosis and thromboembolism in vital organs. In the stage of cholangitis, further activation of plasma hemostasis causes hemorrhagic syndrome. The occurrence of the described disorders in blood coagulation system with the progression of MJ dictates the need to monitor the changes in the blood coagulation system and their correction for the prevention of intra-and postoperative complications.

Keywords: *cholelithiasis, mechanical jaundice, cholestasis, cytolysis, cholangitis, hemostasis, blood coagulation system*

For citation: Fedorov V. E., Kharitonov B. S., Aslanov A. D., Logvina O. E., Narizhnaya M. S. Changes in the blood coagulation system that determine postoperative complications in patients with non-tumor mechanical jaundice. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2021;180(2):12–20. (In Russ.). DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-2-12-20.

* **Corresponding author:** Vladimir E. Fedorov, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 112, Bolshaya Kazachia str., Saratov, 410056, Russia. E-mail: v.e.fedorov@yandex.ru.

Введение. Э. И. Гальперин (2011), A. Nakeeb, H. A. Pitt (2007) сообщали, что неудовлетворительные результаты лечения больных желчнокаменной болезнью (ЖКБ), осложненной механической желтухой (МЖ), во многом обусловлены метаболическими, коагуляционными, гемодинамическими изменениями, приводящими к функциональным и морфологическим нарушениям не только в печени, но и в других жизненно важных органах и системах [1, 2]. В таких случаях не только «радикальные» хирургические вмешательства, но даже малотравматичные операции в виде эндоскопической папиллосфинктеротомии сопровождаются кровотечением с частотой 2 % [1].

С другой стороны, выполнение при МЖ оперативных вмешательств на фоне гиперкоагуляции, дополнительно «усиленной» фоновыми и сопутствующими заболеваниями, ведет к возникновению тромбоэмболий и инфарктов в таких жизненно важных органах, как сердце, легкие, головной мозг, поджелудочная железа [3]. А. И. Михин и др. (2017) [4] сообщали, что именно в таких случаях выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографии (ЭРХПГ) и папиллотомии нередко осложняется ассоциированным острым панкреатитом, в основе патогенеза которого лежит прогрессирующая ишемия. В рандомизированном исследовании 16 000 таких процедур установлено, что острое воспаление поджелудочной железы развивалось в 6,85 % случаев, а летальность составила 0,33 %.

Цель исследования – изучить роль и особенности изменений свертывающей системы крови, способствующих развитию осложнений у пациентов, оперированных по поводу ЖКБ, осложненной МЖ, в разных ее стадиях.

Методы и материалы. В клинику госпитальной хирургии медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х. М. Бербекова, функционирующей на базе общехирургических отделений Республиканской клинической больницы г. Нальчика, с 2010 по 2019 г. поступили 537 больных с диагнозом «Механическая желтуха неопухолевого генеза». Причиной ее явились разные осложнения ЖКБ.

Длительность желтухи у пациентов показана на *рис. 1*.

В короткие сроки (до 6 ч) от начала болевого приступа поступили 25 (4,6 %) человек. Через сутки от начала заболевания – 82 (15,3 %) пациента. Большинство (277 (51,6 %)) больных госпитализированы в течение недели от начала заболевания. Затем число поступивших в стационар уменьшается: в сроки от 7 суток до 1 месяца госпитализированы 30 (5,6 %) больных, 123 (22,9 %) пациента поступили в стационар через месяц и более от начала заболевания. Женщин было 301 (56,1 %), мужчин – 236 (43,9 %).

Большинство пациентов были старше 60 лет (207 (38,5 %)). Старше 80 лет поступили 49 (9,1 %) больных. Лиц молодого возраста до 30 лет было 43 (8 %).

Большинство сопутствующих заболеваний представлено атеросклерозом и его различными проявлениями. Они встречались у большинства – 412 (76,7 %) – поступивших в клинику: ишемическая болезнь сердца (ИБС) имелась у 284 (52,9 %) пациентов, гипертоническая болезнь – у 99 (18,4 %), ожирение – у 85 (15,8 %), сахарный диабет – у 30 (5,6 %). В 373 (90,5 %) случаях имели место сочетания данных заболеваний.

Заболевания почек встречались у 39 (7,3 %) больных, желудка – у 27 (5 %), печени – у 21 (3,9 %), легких – у 23 (4,3 %), кишечника – у 11 (2 %). У 9 (1,7 %) пациентов встречались варикозная болезнь нижних конечностей и посттромбофлебитический синдром. Грыжи отмечались у 14 (2,6 %) человек. Сочетание двух сопутствующих заболеваний наблюдалось у 381 (70,9 %) больного, трех и более – еще у 64 (11,9 %). ЖКБ с МЖ без каких-либо сопутствующих заболеваний имела место у 156 (29,1 %) пациентов.

Симптоматика желтухи в виде иктеричности тканей, потемнения мочи и обесцвечивания кала была разной степени выраженности: при поступлении у 18,4 % лиц в истории болезни не отражена иктеричность кожи, а в 11,2 % – иктеричность склер.

Предоперационные клинические проявления нарушений системы гемостаза регистрировались редко – только

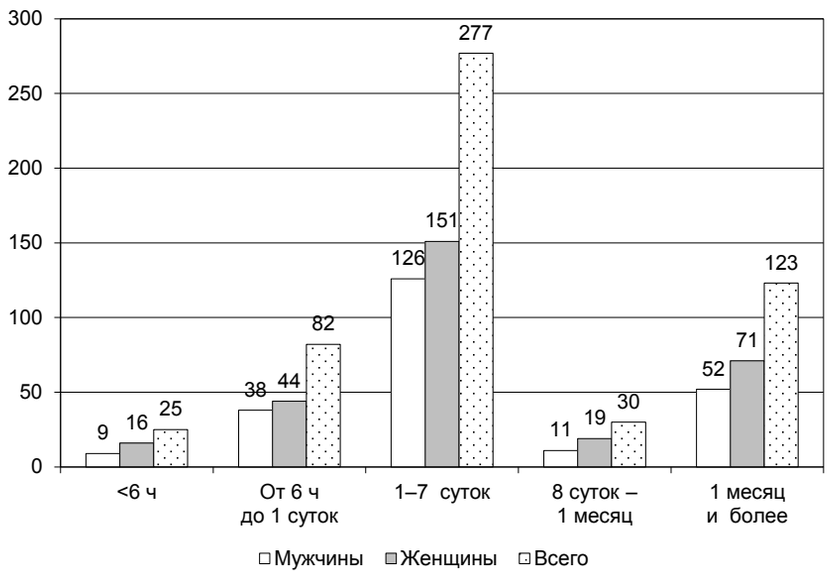

Рис. 1. Число больных механической желтухой в зависимости от ее сроков
Fig. 1. The number of patients with mechanical jaundice, depending on its timing

у 17 (3,2 %) человек. Следует отметить, что приведенные данные приблизительные, так как они не всегда отражались в истории болезни (по-видимому, это связано с недооценкой их значимости). Они не упоминаются даже в серьезных публикациях и рекомендациях по этой теме, хотя столь простые и четкие признаки вполне подходят для оценки тяжести состояния и течения как основного, так и сопутствующих патологических процессов.

У 11 (2,0 %) больных имелись повышенная кровоточивость тканей, кровоизлияния и гематомы в месте инъекций.

У 6 (1,1 %) человек была варикозная болезнь нижних конечностей с хроническими тромбофлебитами и посттромбофлебитическим синдромом.

Известно, что такие сопутствующие болезни, как атеросклероз, ИБС, ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, можно считать облигатными предикторами развития тромбоэмболий различных локализаций.

Для оценки тяжести МЖ и гепатоцитолиза определяли общий и прямой билирубин, щелочную фосфатазу (ЩФ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ) и лактатдегидрогеназу (ЛДГ).

Воспалительно-септические признаки верифицировали по уровню лейкоцитоза, лимфоцитоза, гамма-глобулинов, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и молекул средней массы (МСМ) (*табл. 1*).

Лабораторные тесты, отражающие состояние свертывающей системы при МЖ, имелись у всех 537 больных.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз характеризовали следующие тесты:

1) резистентность капилляров, которая определялась с помощью манжеточной пробы. Через 5 мин после снятия манжеты подсчитывали число петехий в круге диаметром 5 см. Норма составляла 10 петехий и менее, слабоположительная проба – 11–20 петехий, положительная – 21–30, резко положительная – более 3;

2) число десквамированных эндотелиальных клеток (ДЭК) исследовали для оценки повреждения эндотелия сосудов в венозной крови и определяли по методу J. Hladovec (1978). Нормальное число ДЭК у здоровых людей – $5 \cdot 10^4$ /л;

3) абсолютное число тромбоцитов в крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе «SYSMEX XP-300» (Германия). В норме оно составляет $180–350 \cdot 10^9$/л.

Плазменный гемостаз верифицировали с помощью показателей, которые определяли на коагулометре Thrombotimer-2 (TRT) фирмы *Behnk Elektronik* (Германия):

1) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), которое определяли с помощью набора «РЕНАМ». Референсные величины составляют 25–35 с;

2) уровень растворимого фибрина в плазме (РФМК), который имеет решающее значение в диагностике ДВС-синдрома, а также коагулопатий, связанных с патологией печени. Его определяли с помощью ортофенантролинового теста по В. А. Елыкомову и А. П. Момоту (1987) диагностическим набором НПО «РЕНАМ». Норма составляет 2–4 г/л;

3) тромбиновое время (ТВ) по Biggs, Macfarlane. Данный тест отражает функциональную активность таких факторов свертывающей системы крови, как фибриноген и ингибиторы тромбина в плазме, которые являются продуктами деградации фибрина и фибриногена, гепарина и гепариноидов при фибринолитической терапии. ТВ считается увеличенным, если при сравнении с нормой оно больше на 5 с. При контроле за гепаринотерапией используется тромбин активностью 15 с, поэтому нормальные величины этого показателя – 15–17 с;

4) протромбиновое отношение (ПО) – это отношение протромбинового времени больного к протромбиновому времени здорового человека. Принцип метода основан на определении времени свертывания бедной тромбоцитами нитратной плазмы при наличии ионов кальция и избытка тканевого тромбопластина. В этих условиях время образования сгустка фибрина зависит только от активности факторов протромбинового комплекса (II, V, VII, X факторов внешнего пути коагуляции). Нормальные величины – 0,9–1,15 условной единицы;

5) протромбиновый индекс (ПТИ) определяли по Quick (1943) в модификации В. Н. Туголукова (1952). Данный тест представляет собой отношение времени свертывания стандартной плазмы к времени свертывания плазмы больного, умноженное на 100 %. В норме этот показатель составляет 80–105 %;

6) количественный анализ уровня фибриногена в крови, определяющийся по Clauss (1957). Референсные величины его уровня в крови составляют 2,0–4,0 г/л.

Фибринолиз характеризовали следующими тестами:

1) XIIa-зависимый фибринолиз, который определяли с помощью набора реагентов «XIIa-зависимый фибринолиз»

Таблица 1

Биохимические критерии механической желтухи у пациентов с желчнокаменной болезнью

Table 1

Biochemical criteria of mechanical jaundice in patients with cholelithiasis

Лабораторные тесты, единицы измерения	Методы определения	Группа сравнения	Неопухолевая механическая желтуха
Число больных, n		25	537
Холестаз:			
общий билирубин крови, мкмоль/л	Метод Иендрашика	(23,4±4,2)	(68,9±12,0)*
прямой билирубин крови, мкмоль/л		(0,6±0,1)	(1,35±0,3)*
ЩФ, мкмоль/л·ч		(7,8±0,2)	(47,1±4,3)*
Гепатоцитолиз:			
АСТ, мкмоль/л·ч	Метод Френкеля	(0,44±0,2)	(0,9±0,1)*
АЛТ, мкмоль/л·ч	Метод Френкеля	(0,67±0,3)	(1,2±0,1)*
ЛДГ, мкмоль/л·ч	Метод Севела – Товарека	(5,2±0,5)	(10,9±0,8)*
Воспалительно-септические проявления в билиарной системе:			
гамма-глобулины, %	Биуретовый метод	(12,8±0,9)	(17,2±1,8)*
лимфоцитоз, ед.	Абсолютное число	(1600±19)	(2100±49)*
ЦИК, ед.	Реакция с полиэтиленгликолем	(4,6±0,1)	(15,9±2,4)*
МСМ, ед.	Метод НИИ трансплантологии	(0,24±0,1)	(0,59±0,1)*

Примечание: * – данные признаки статистически достоверны, p<0,05.

фирмы НПО «Ренам». У здоровых людей нормальными являются показатели от 7 до12 мин;

2) уровень D-димера фибрина в плазме крови, который определяли методом латексной агглютинации с моноклональными антителами в цитратной плазме крови (полуколичественный метод). Для анализа показателей использовали диагностический набор реагентов НПО «Ренам» для экспресс-определения D-димеров «Редимер-латекс тест». Референсная величина составляет менее 200 нг/мл.

Группа сравнения (n=25) состояла из больных, оперированных в плановом порядке по поводу общехирургических заболеваний органов живота без патологии печени, но схожих по возрасту, полу и сопутствующим патологическим процессам.

Хирургическая тактика была двухэтапной. Из общего числа поступивших с неопухолевой МЖ в стационар у 37 (6,9 %) из-за тяжести состояния, обусловленного гнойным холангитом и коморбидностью, было выполнено только малоинвазивное дренирование билиарной системы. Остальным 500 (93,1 %) пациентам в дальнейшем вторым этапом выполняли различные хирургические вмешательства.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. На кафедре хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета разработаны принципы разделения МЖ неопухолевого генеза на стадии течения, а также определена их клинико-лабораторная идентификация [5]. Эти же подходы к диагностике и лечению использовали у поступивших в клинику госпитальной хирургии медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета (n=537).

Самой многочисленной оказалась группа пациентов с холестатической стадией желтухи (n=332 (61,8 % от общего числа)), которая характеризуется классической картиной – желтушным окрашиванием тканей, гипербилирубинемией, гипербилирубинурией и обесцвечиванием кала.

При воздействии билирубина на печеночную клетку в ней постепенно развивается цитолиз – это уже вторая стадия. Она редко проявляется своими специфическими клиническими признаками, но точно верифицируется отчетливым повышением уровня трансаминаз в крови. Таких пациентов было 128, что составило 23,8 % от общего числа.

Небольшая, но самая тяжелая группа – это лица, находящиеся в стадии холангита: 77 (14,4 %) больных. Их состояние также характеризовалось гипербилирубинемией и гипертрансаминаземией, но одновременно добавлялись признаки прогрессирующего воспалительно-септического процесса средней и тяжелой степени.

Состояние свертывающей системы крови у больных в разных стадиях МЖ приведено в *табл. 2*.

В первой стадии желтухи (холестаз) установлено, что при манжеточной пробе число петехий увеличивалось с (2,0±1,0) до (4,6±0,4). Число ДЭК увеличивалось с (2,3±0,2) до (4,0±0,8). Количество тромбоцитов незначительно снижалось ниже нормы.

Со стороны плазменного гемостаза отмечено удлинение АЧТВ с (29,2±0,7) до (36,9±0,4). Увеличение РФМК и ТВ было несущественным. ПО снижалось с (1,0±0,1) до (0,80±0,01). ПТИ также снижался со (102,2±1,2) до (80,5±1,0). Отмечено снижение фибриногена с (3,2±0,4) до (2,3±0,14).

Показатели фибринолиза существенных изменений не претерпевали (XIIa-зависимый фибринолиз недостоверно увеличивался с (7,2±0,3) до (8,8±0,2), а содержание D-димера – с (0,3±0,02) до (0,4±0,09)).

В стадии цитолиза изменения гемостаза были более значительными. Существенно снижалась резистентность капилляров, что проявлялось увеличением числа петехий с (2,0±1,0) до (14,2±0,9) и увеличением ДЭК с (2,3±0,2) до (8,6±0,4). Также увеличивалось число тромбоцитов с (232,1±14,5) до (287±25,1).

Плазменный гемостаз характеризовался укорочением АЧТВ с (29,2±0,7) до (20,8±0,8). Содержание РФМК увеличивалось более чем вдвое – с (3,6±0,3)

Таблица 2

Состояние гемокоагуляции у больных механической желтухой в разных стадиях

Table 2

The state of blood coagulation in patients with mechanical jaundice in different stages

Показатель свертывающей системы крови	Группа сравнения (n=25)	Стадия холестаза (n=88)	Стадия цитолиза (n=79)	Стадия холангита (n=84)
Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз				
Резистентность капилляров, абс. ч.	(2,0±1,0)	(4,6±0,4)*	(14,2±0,9)*	(18,2±0,7)*
ДЭК, $\cdot 10^4$/л	(2,3±0,2)	(4,0±0,8)*	(8,6±0,4)*	(9,3±0,7)*
Тромбоциты, $\cdot 10^9$/л	(232,1±14,5)	(251,1±19,3)	(267±25,1)	(180,6±20,7)*
Плазменный гемостаз				
АЧТВ, с	(29,2±0,7)	(36,9±0,4)*	(20,8±0,8)*	(31,1±0,6)*
РФМК, мг/100 мл	(3,6±0,01)	(3,8±0,3)	(8,2±0,4)*	(6±0,6)*
ТВ, с	(14,3±0,3)	(16,2+0,2)	(16,4±0,4)	(16,2±0,3)
ПО, усл. ед.	(1,0±0,1)	(0,80±0,01)*	(1,0±0,02)	(1,0±0,02)
ПТИ, %	(102,2±1,2)	(80,5±1,0)*	(101,2±2,1)	(101±1,8)
Фибриноген, г/л	(3,2±0,4)	(2,3±0,14)*	(3,1±0,3)	(3,2±0,3)
Фибринолиз				
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	(7,2±0,3)	(8,8±0,2)*	(4,1±0,6)*	(3,6±0,4)*
D-димер, мкг/мл	(0,3±0,02)	(0,4±0,09)	(0,9±0,05)*	(1,52±0,06)*

Примечание: * – различие показателей статистически достоверно, p<0,05 по отношению к группе сравнения.

до (8,2±0,4). ТВ укорачивалось с (14,3±0,3) до (12,4±0,4). ПО уменьшалось с (1,0±0,1) до (0,71±0,02), а ПТИ повышался до (121,2±2,1) %. Содержание фибриногена увеличивалось до 4,1 г/л.

В данной группе больных отмечено усиление фибринолиза (укорочение XIIa-зависимого фибринолиза с (7,2±0,3) до (4,1±0,6) мин)), а содержание D-димера увеличивалось до (0,9±0,05) мкг/мл.

В стадии холангита обнаружены свои характерные изменения. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз характеризовался дальнейшим снижением проницаемости сосудистой стенки (число петехий на коже увеличилось до (18,2±0,7)). Продолжалось повреждение эндотелия (ДЭК=(17,9±1,7)), уменьшилось число тромбоцитов до (180,6±20,7).

Плазменный гемостаз характеризовался выраженным снижением активности плазменных факторов (АЧТВ составило (38,1±2,6) с). Увеличивались содержание РФМК до (26,8±2,6) мг/100 мл, ТВ – до (18,2±1,3), ПО – до (1,4±0,2), значительно возрастал ПТИ – до (144±5,8) %, уменьшалось содержание фибриногена до (1,8±0,3). Фибринолитическая система активизировалась: XIIa-зависимый фибринолиз составил (3,6±0,4) мин, D-димер – (1,52±0,6) мкг/мл.

Данные о состоянии системы свертывания крови в первой стадии развития желтухи свидетельствуют о незначительных колебаниях сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в пределах нормы и некотором снижении активности его плазменных факторов при неизмененном фибринолизе (*табл. 2*).

Изменения, полученные в стадии цитолиза (вторая стадия), характерны для эндотелиотоксикоза с активацией тромбоцитарного и плазменного гемостаза с возрастанием фибринолитической активности крови. В третьей стадии развития МЖ явления эндотелиотоксикоза продолжают прогрессировать на фоне тромбоцитопении. Плазменные факторы гемокоагуляции становятся подвержены резким колебаниям с активацией фибринолиза.

На фоне холангита высока вероятность развития системной воспалительной реакции и сепсиса. А. М. Карсанов и др. (2017) [6], изучая значение воспалительно-коагуляционных предикторов при хирургических осложнениях, считали, что у сепсиса многоликое течение, поэтому в нашем исследовании решено не расширять дальнейшее изучение колебаний системы гемостаза выше этого уровня.

Клинический интерес представляет распределение некоторых органных послеоперационных осложнений у больных МЖ в разных ее стадиях. Среди осложнений геморрагии встречались в 21 (4,2 %) случае: гемобилия имелась у 2 пациентов с холангитом, что составляет 0,4 % от всех прооперированных и 2,6 % от числа пациентов с холангитом. У 4 (0,8 %) пациенток наблюдалось маточное кровотечение (1 случай выявлен в стадии холестаза, 2 случая – в стадии цитолиза и 1 случай – в стадии холангита). У 6 (1,2 %) больных после хирургического вмешательства сформировались абсцедирующие гематомы подпеченочного пространства (1 случай – в стадии холестаза, 1 случай – в стадии цитолиза и 4 случая – в стадии холангита).

Наиболее частым геморрагическим осложнением являлось желудочное кровотечение – 9 (1,8 %) случаев. При холестазе наблюдался 1 такой

Таблица 3

Виды послеоперационных осложнений, связанных с нарушениями гемостаза

Table 3

Types of postoperative complications associated with hemostatic disorders

Вид осложнения	Стадия желтухи			Всего больных	% от оперированных
	холестаз	цитолиз	холангит		
Геморрагические осложнения					
Желудочное кровотечение, n (%)	1 (11,1±3,5)	1 (11,1±3,5)	7 (77,7±14,7)*	9	1,8
Ишемические осложнения					
Панкреонекроз, n (%)	0	12 (66,7±11,4)*	6 (33,3±11,4)*	18	3,6
Тромбоэмболия легочной артерии, n (%)	0	15 (68,2±10,2 %)*	7 (43,8±10,8)*	22	4,4
Ишемический инсульт, n (%)	0	7 (63,4±15,2 %)*	4 (36,4±15,2)*	11	2,2

Примечание: * – p<0,05 по сравнению с группой больных в стадии холестаза.

больной, что составило 0,3 % от числа лиц в этой группе и 0,2 % от числа прооперированных, при цитолизе – еще 1 больной, что составило 0,8 % от числа лиц в данной группе и 0,2 % от числа прооперированных, а при холангите – 7 больных, что составило 22,1 % от числа лиц в данной группе и 1,4 % от числа прооперированных.

Значительно чаще геморрагических встречались ишемические осложнения – в 67 (13,4 %) случаях. У 5 (1 % от числа прооперированных) больных возникли тромбозы мезентериальных сосудов: 4 (0,8 % от числа прооперированных) случая – в стадии цитолиза, 1 (0,2 % от числа прооперированных) – при холангите. Инфаркт миокарда наблюдался чаще: в 1 (0,2 %) случае при цитолизе и в 10 (2 %) при холангите. Наиболее опасными ишемическими осложнениями являлись тромбоэмболии легочной артерии, выявленные у 22 (4,4 % от числа прооперированных) больных, панкреонекроз – у 18 (3,6 % от числа прооперированных) больных, ишемический инсульт – у 11 (2,2 % от числа прооперированных) больных. В стадии холестаза таких ишемических осложнений не было. При гепатоцитолизе наблюдалось 15 тромбоэмболий легочной артерии, что составило 11,7 % от числа лиц в данной группе и 3 % от числа прооперированных, 12 панкреонекрозов, что составило 9,4 % от числа лиц в данной группе и 2,4 % от числа прооперированных, 7 ишемических инсультов, что составило 5,4 % пациентов этой стадии и 1,4 % от числа прооперированных.

Холангит сопровождался развитием 7 тромбоэмболий легочной артерии, что составило 9,1 % от числа больных в данной группе и 1,4 % от числа прооперированных. Наблюдалось 6 случаев панкреонекроза, что составило 7,8 % от числа лиц в данной группе и 1,2 % от числа прооперированных. Имелись 4 инсульта, что составило 5,2 % от числа лиц в данной группе и 0,8 % от числа прооперированных.

Виды послеоперационных осложнений, связанных с нарушениями гемостаза, приведены в *табл. 3*.

Обсуждение. В большинстве публикаций и клинических рекомендаций показатели свертывающей системы крови при МЖ рассматриваются только статично [7], хотя имеются сведения о поэтапном развитии данного патологического процесса [5]. Поэтому для наглядности анализа изменений различных звеньев гемостаза при желтухе, полученных в нашем исследовании, приведен *рис. 2* в виде столбцов, которые сопоставлены с аналогичными в группе сравнения, условно принятыми за 100 %.

Полученные нами результаты фазных изменений гемостаза при МЖ подтверждают литературные данные. При холестатической стадии отсутствие патологических изменений в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза объясняется стабильным состоянием гепатоцита, но с угнетением белковообразующей функции печени вообще и, в частности, с адаптационным выбросом факторов свертывания крови [8]. При гепатоцитолизе прогрессирующий эндотелиотоксикоз является характерным признаком печеночной недостаточности, что всегда приводит к тромбинемии и активизации плазменных факторов гемостаза [9]. В стадии холангита дополнительным катализатором чрезмерного потребления плазменных факторов свертывания крови и угнетения плазменного гемостаза может стать развивающийся синдром системной воспалительной реакции [10, 11].

Прогрессирование и постепенное превалирование системной воспалительной реакции и сепсиса при желтухе в дальнейшем может сопровождаться противоречивыми и парадоксальными реакциями. Это также подтверждается данными литературы [12], но уже не является предметом исследования в данной статье. Визуальная картина на *рис. 2* показывает, что при холестазе развитие изменений в свертывающей системе носит графический вид углубленного типа, при цитолизе – пикообразный, а при холангите – зубчатый. Следует отметить особо важный момент: в разные стадии МЖ возникают разнонаправленные изменения звеньев гемостаза,

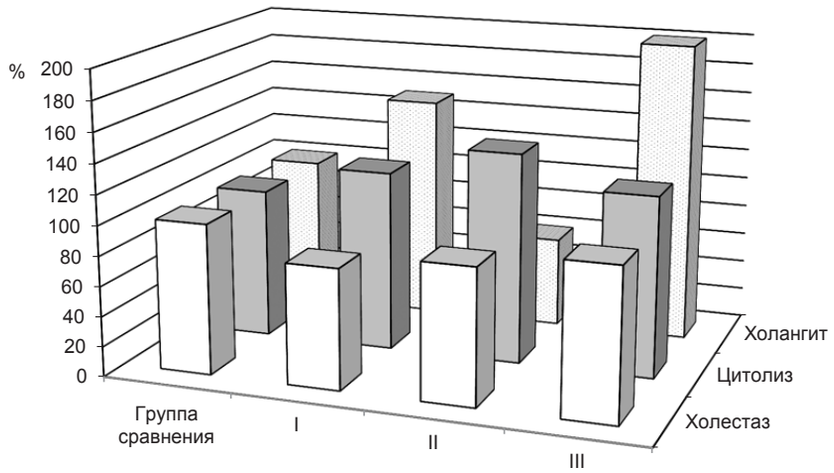

Рис. 2. Изменения гемостаза в разных стадиях механической желтухи: I – сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, II – плазменный гемостаз, III – фибринолиз

Fig. 2. Changes in hemostasis at different stages of mechanical jaundice: I – vascular-platelet hemostasis, II – plasma hemostasis, III – fibrinolysis

т. е. изменяются как свертывающая, так и противосвертывающая его части.

Вышеописанные критерии колебаний коагуляции и антикоагуляции на этапах МЖ можно рассматривать как основу развития будущих осложнений. Но не следует забывать, что все эти изменения локализуются в разных сосудистых пространствах – венозной, артериальной и капиллярной системах, что придает им ярко выраженные индивидуальные черты. В первом случае характерным клиническим процессом является миграция тромба или его фрагмента из варикозно измененной вены, сопровождающаяся тромбоэмболией легочной артерии. Во втором случае окклюзия наступает в области атеросклеротической бляшки сердца, головного мозга и т. д. В третьем случае изменения в капиллярной стенке под действием гипербилирубинемии, трансаминаз могут стать причиной кровотечений из эрозий слизистых желудочно-кишечного тракта, а при прогрессировании системной воспалительной реакции и сепсиса – ишемий или инфарктов органов [13]. Очень важным является то, что нарушение микроциркуляции и регионального кровотока вплоть до ишемии может быть пусковым моментом развития недостаточности органов детоксикации [14].

Возникающие изменения гемокоагуляционного потенциала не отражены в каких-либо схемах хирургической практики. Они не констатированы в стандартах и рекомендациях, суммирующих аргументированное мнение медицинских сообществ, рассматривающих клинические вопросы профилактики и лечения осложнений. В них представлены только краткие объяснения причин и видов конкретных осложнений [15–17].

В периодически обновляемом приказе от 9 июня 2003 г. № 233 об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» [18] Ю. Л. Шевченко указывал, что тромбоэмболия легочной артерии возникает в случае тромбоза магистральных вен нижних конечностей и таза, а его причиной служат стаз крови в венах нижних конечностей, повышенная способность крови к тромбообразованию, угнетение фибринолитической активности крови. Со временем стандарт трансформировался в клинические рекомендации. В 2016 г. в него были внесены дополнения: тромбоэмболические синдромы стали делиться на тромбоэмболию легочной артерии и тромбоэмболию артерий головного мозга [19].

При МЖ в стадии холангита наблюдается усиление потребления факторов свертывания крови и фибринолиза. Применение антикоагулянтов у таких пациентов может увеличить и без того высокий риск геморрагии [20].

Выводы. 1. У пациентов с неопухолевой МЖ в стадии холестаза показатели свертывающей системы крови остаются в пределах референсных значений.

2. В стадии цитолиза по мере нарастания эндотелиотоксикоза у пациентов с МЖ начинает активизироваться плазменный гемостаз, что может приводить к тромбозам и тромбоэмболиям в жизненно важных органах.

3. В стадии холангита дальнейшая активация плазменного гемостаза вызывает чрезмерное потребление факторов свертывания крови и усиление фибринолиза, что обуславливает развитие геморрагического синдрома.

4. Представленные закономерные нарушения гемокоагуляции во второй и третьей стадиях МЖ требуют обязательного мониторинга за состоянием гемостаза с целью своевременной и адекватной коррекции гемостатических расстройств и профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гальперин Э. И. Механическая желтуха : состояние «мнимой стабильности», последствия «второго удара», принципы лечения // Анналы хир. гепатологии. 2011. Т. 16, № 3. С. 16–25.
2. Nakeeb A., Pitt H. A. Pathophysiology of biliary tractobstruction / eds by L. H. Blumgart // Surg. Liver. Biliar.Tract Pancr. 4th ed. 2007. P. 79–86.
3. Быков М. И., Петровский А. Н. Профилактика возникновения острого ЭРХПГ-индуцированного панкреатита на современном этапе развития эндоскопической чреспапиллярной хирургии // Альм. ин-та хир. им. А. В. Вишневского. XVIII № 1. Тезисы съезда Об-ва эндоскоп. хирургов России. М., 17–19 февр. 2015. Тезис 179.
4. Михин А. И., Орлов С. Ю., Сажин А. В. Этапное эндоскопическое лечение сложного холедохолитиаза у пациентов старческого возраста // Альм. ин-та хир. им. А. В. Вишневского № S1. 2017 г. Тезисы Нац. хирург. конгресса совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ. М., 2017. С. 1401.
5. Федоров В. Э., Власов А. П., Федосейкин И. В. Механическая желтуха неопухолевого происхождения. М. : Наука, 2014. С. 233.
6. Карсанов А. М., Сажин В. П., Маскин С. С. и др. Сепсис. Владикавказ : ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. ИПЦ ИП Цопанова А. Ю., 2017. С. 196.
7. Механическая желтуха : Клинические рекомендации / Рос. об-во хирургов, Ассоциация гепатопанкреатобилиар. хирургов стран СНГ. 2018. С. 115. URL: http://zodorov.ru/associaciyagepatopankreatobiliarnih-hirurgov-stran-sng-rossij (дата обращения: 15.03.3021).
8. Власов А. П., Аль-Кубайси Ш-А. С., Шейранов Н. С. и др. Трансформация состояния системы гемостаза при механической желтухе панкреатогенного происхождения // Сибир. мед. журн. 2019. № 2. С. 30–33.
9. Магомедов М. М., Иманалиев М. Р., Магомедов Х. М. Особенности системы гемостаза и маркеры системной воспалительной реакции у пациентов при механической желтухе, осложненной печеночной недостаточностью // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. № 6. С. 59–63.
10. Момот А. П., Шойхет Я. Н. Роль гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей // Тромбоз, гемостаз и реология. 2009. № 1 (37). С. 23–39.
11. Рогальская Е. А., Климович Л. Г., Самсонова Н. Н. Диагностика нарушений системы гемостаза при системном воспалении, сепсисе и полиорганной недостаточности в кардиохирургии // Бюлл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН : Сердечно-сосудистые заболевания. 2016. Т. 17. № 3. С. 96.
12. Синьков С. В., Ройтман Е. В., Заболотских И. Б. Новые критерии сепсис-индуцированной коагулопатии // Вестн. интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2019. № 3. С. 52–57. Doi: 10.21320/1818-474X-2019-3-52-57
13. Iba T., Umemura Y., Watanabe E. et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy // Acute Medicine & Surgery. 2019. № 6. С. 223–232. Doi:10.1002/ams2.411.
14. Баркаган З. С., Момот А. П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Мед. неотложн. состояний. 2013. № 5. С. 146–152.
15. The Sixth (2000) ACCP guidelines of antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis // Chest. 2001. Vol. 119. № 1. P. 1.
16. ГОСТ Р 56377–2015. Клинические рекомендации (Протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов : национальный стандарт Российской Федерации : официальное издание / утв. и введ. в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 марта 2015 г. № 201-ст; введ. 2016-03-01. М. : Стандартинформ, 2015. 43 с.
17. Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах» : Приказ Министерства здравоохранения РФ от 9 июня 2003 г. № 233 // // Законодательная база Российской Федерации. URL: https://zakonbase.ru/content/base/63044 (дата обращения: 10.03.2021).
18. ОСТ 91500.11.0007-2003. Протокол ведения больных. Профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах : отраслевой стандарт / утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 9 июня 2003 г. № 233 // Гарант : справочно-правовая система. URL: https://base.garant.ru/4179448/ (дата обращения: 15.03.2021).
19. ГОСТ Р 56377–2015. Группа Р24. Клинические рекомендации (Протоколы лечения). Профилактика тромбоэмболических синдромов = Clinical recommendations (Protocols for patient cure). Prevention of thromboembolic syndromes : национальный стандарт Российской Федерации / утв. и введ. в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 31 марта 2015 г. № 201-ст. 2016-03-01 // Консорциум «Кодекс» : электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. URL: http://docs.cntd.ru/document/1200119183 (дата обращения: 15.03.2021).
20. Европейские рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска перед операциями и ведению пациентом при некардиальных операциях Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) при поддержке Европейского общества анестезиологов (ESA) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. № 6 (3). С. 391–414.

REFERENCES

1. Galperin E. I. Mechanical jaundice: state of «imaginary stability», consequences of the «second blow», principles of treatment // Annals of surgical Hepatology. 2011;16(3):16–25. (In Russ.).
2. Nakeeb A., Pitt H. A. Pathophysiology of biliary tract obstruction / eds by L. Y. Blumgart // Surg. Liver. Biliar. Tract Pancr. 4th ed. 2007:79–86.
3. Bykov M. I., Petrovsky A. N. Prevention of acute ERCP-induced pancreatitis at the present stage of development of endoscopic transpapillary surgery // Alm. Vishnevsky Institute of surgery № 1 2015. Abstracts of XVIII Congress of the society of endoscopic surgeons of Russia. Moscow, 2015. Thesis 179. (In Russ.).
4. Mikhin A. I., Orlov S. Yu., Sazhin A.V. Step-by-step endoscopic treatment of complex choledocholithiasis in senile patients // Alm. Vishnevsky Institute of surgery № S1 2017. Abstracts national surgical Congress in conjunction with the XX anniversary Congress of the ROEH Moscow, 2017:1401. (In Russ.).
5. Fedorov V. E., Vlasov A. P., Fedoseikin I. V. Mechanical jaundice of non-tumor origin. Moscow, Nauka. 2014:233. (In Russ.).
6. Karsanov A. M., Sazhin V. P., Maskin S. S., Remizov O. V., Korovin A. Ya. Sepsis. Vladikavkaz, SOGMA of the Ministry of health of Russia. CPI IP Tsopanova A. Yu., 2017:196. (In Russ.).
7. Mechanical jaundice. Clinical recommendations / Russian society of surgeons, Association of hepatopancreatobiliary surgeons of the CIS countries. 2018:115. (In Russ.). Available at: http://zodorov.ru/associaciyagepatopankreatobiliarnih-hirurgov-stran-sng-rossij (accessed: 15.03.2021).
8. Vlasov A. P., Al-Kubaysi sh-A. S., Sheiranov N. S., Vlasova T. I., Timoshkin D. E., Khudaiberenova G. D. Transformation of the state of the hemostatic system in mechanical jaundice of pancreatogenic origin // Siberian medical journal. 2019;(2):30–33. (In Russ.).
9. Magomedov M. M., Imanaliev M. R., Magomedov H. M. Features of the hemostatic system and markers of systemic inflammatory response in patients with mechanical jaundice complicated by liver failure // Health and education in the XXI century. 2018;(6):59–63. (In Russ.).
10. Momot A. P., Shoykhet Ya. N. The role of hemostatic and inflammatory reactions in the formation of foci of purulent destruction of organs and

tissues // Thrombosis, hemostasis and rheology. 2009;1(37):23–39. (In Russ.).
11. Rogalskaya E. A., Klimovich L. G., Samsonova N. N. Diagnostics of hemostatic disorders in systemic inflammation, sepsis and multiple organ failure in cardiac surgery // Bulletin of the Bakulev national research center of the Russian Academy of medical Sciences. Cardiovascular diseases. 2016;17(3):96. (In Russ.).
12. Sinkov S. V., Roitman E. V., Zabolotskikh I. B. New criteria for sepsis-induced coagulopathy // Bulletin of intensive care named after A. I. Saltanov. 2019;(3):52–57. Doi: 10.21320/1818-474X-2019-3-52-57. (In Russ.).
13. Iba T., Umemura Y., Watanabe E. et al. Diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation and coagulopathy// Acute Medicine & Surgery. 2019;(6):223–232. Doi:10.1002/ams2.411.
14. Barkagan Z. S., Momot A. P. Modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy of DIC syndrome // Medicine of emergency conditions. 2013;(5):146–152.
15. The Sixth (2000) ACCP guidelines of antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis // Chest. 2001. Vol. 119. № 1. P. 1.
16. GOST R 56377-2015. Clinical recommendations (Treatment protocols). Prevention of thromboembolic syndromes: national standard of the Russian Federation: official publication: approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated March 31, 2015 No. 201-st: introduced for the first time : date of introduction 2016-03-01 / Federal Agency for Technical Regulation and Metrology ; developed by the Interregional Public Organization «Society for Pharmacoeconomical Research». Federal Agency for Technical Regulation and Metrology. Moscow, Standartinform, 2015:43. (In Russ.).
17. On the approval of the industry standard «Protocol of patient management. Prevention of pulmonary embolism in surgical and other invasive interventions»: order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 9, 2003, No. 233 Available at: https://zakonbase.ru/content/base/63044 (accessed: 10.03.2021).
18. OST 91500.11.0007-2003. Protocol for the management of patients. Prevention of pulmonary embolism in surgical and other invasive interventions: industry standard: approved by the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 9, 2003, No. 233. Available at: https://base.garant.ru/4179448/ (accessed: 15.03.2021).
19. GOST R 56377-2015. Group P24. Clinical recommendations (Treatment protocols). Prevention of thromboembolic syndromes = Clinical recommendations (Protocols for patient cure). Prevention of thromboembolic syndromes: national standard of the Russian Federation: approved and put into effect by Order of the Federal Agency for Technical Regulation and Metrology dated March 31, 2015 No. 201-st: date of introduction 2016-03-01. Available at: http://docs.cntd.ru/document/1200119183 (accessed: 15.03.2021).
20. European recommendations for assessing cardiovascular risk before operations and patient management in non-cardiac operations working group of the European society of cardiology (ESC) with the support of the European society of anesthesiologists (ESA) // Rational Pharmacotherapy in cardiology. 2010;(3):391–414. (In Russ.).

Информация об авторах:

Федоров Владимир Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского (г. Саратов, Россия), ORCID: 0000-0002-4586-6591; **Харитонов Борис Семёнович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского (г. Саратов, Россия), ORCID: 0000-0001-8161-7288; **Асланов Ахмед Дзонович**, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова (г. Нальчик, Россия), ORCID: 0000-0002-7051-0917; **Логвина Оксана Евгеньевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова (г. Нальчик, Россия), ORCID: 0000-0001-7462-9993; **Нарыжная Мария Сергеевна**, ординатор кафедры хирургии и онкологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского (г. Саратов, Россия), ORCID: 0000-0001-8115-3719.

Information about authors:

Fedorov Vladimir E., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0002-4586-6591; **Kharitonov Boris S.**, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0001-8161-7288; **Aslanov Akhmed D.**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov (Nalchik, Russia), ORCID: 0000-0002-7051-0917; **Logvina Oksana E.**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery, Kabardino-Balkarian State University named after H. M. Berbekov (Nalchik, Russia), ORCID: 0000-0001-7462-9993; **Naryzhnaya Maria S.**, Resident of the Department of Surgery and Oncology, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky (Saratov, Russia), ORCID: 0000-0001-8115-3719.