

## ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И РЕОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

**Л. А. Тюльтяева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доктор медицинских наук; **Е. А. Михайлова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии; **Т. Е. Липатова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии с курсами кардиологии, функциональной диагностики и гериатрии, доцент, доктор медицинских наук; **Л. Н. Алипова** — ГБУЗ «Областной клинический госпиталь для ветеранов войн» Управления делами Правительства Саратовской области, заместитель главного врача по лечебной работе.

### HEMOSTASIOLOGICAL AND RHEOLOGICAL PARAMETERS OF BLOOD IN ELDERLY AND MATURE PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

**L. A. Tyulytyaeva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, DSc; **E. A. Mikhailova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Aspirant of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics; **T. E. Lipatova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Therapy with Courses of Cardiology, Functional Diagnostics and Geriatrics, Associate Professor, DSc; **L. N. Alipova** — Regional Clinical Hospital for War Veterans of Government of Saratov region, Deputy Chief Medical.

Дата поступления — 10.02.2020 г.

Дата принятия в печать — 05.03.2020 г.

**Тюльтяева Л. А., Михайлова Е. А., Липатова Т. Е., Алипова Л. Н.** Гемостазиологические и реологические параметры крови у пациентов пожилого и зрелого возраста с язвенным колитом. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (1): 186–189.

**Цель:** анализ гемостазиологических и реологических параметров крови у пациентов пожилого и зрелого возраста с язвенным колитом. **Материал и методы.** У 34 пациентов пожилого возраста и 32 пациентов зрелого возраста с язвенным колитом исследовали агрегационную способность тромбоцитов, антитромбогенные свойства сосудистой стенки, вязкость крови, определяли индекс агрегации эритроцитов, индекс деформируемости эритроцитов, эффективность доставки кислорода к тканям — в сопоставлении с аналогичными показателями у здоровых людей. **Результаты.** У пожилых пациентов с язвенным колитом, так же как у пациентов зрелого возраста, выявлены изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене системы гемостаза и реологии крови, проявляющиеся угнетением антитромбогенной активности сосудистого эндотелия, изменением функциональной активности тромбоцитов и эритроцитов, связанные с тяжестью течения и активностью процесса. Язвенный колит сопровождался развитием первой (компенсированной) фазы хронической формы ДВС-синдрома. **Заключение.** У пациентов пожилого и зрелого возраста с язвенным колитом имеются нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза и реологии крови, проявляющиеся угнетением антитромбогенной активности эндотелия сосудов, изменением активности тромбоцитов и эритроцитов.

**Ключевые слова:** гемостаз, пожилой и зрелый возраст, язвенный колит.

**Tyulytyaeva LA, Mikhailova EA, Lipatova TE, Alipova LN.** Hemostasiological and rheological parameters of blood in elderly and mature patients with ulcerative colitis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (1): 186–189.

**Purpose:** analysis of hemostasiological and rheological parameters of blood in elderly and mature patients with ulcerative colitis. **Material and Methods.** In 34 elderly patients and 32 mature patients with ulcerative colitis, we investigated the aggregation ability of platelet, antithrombotic properties of the vascular wall, blood viscosity; erythrocyte aggregation index, erythrocyte aggregation index, erythrocyte deformability index, erythrocyte deformability index, and the efficiency of oxygen delivery to tissues were determined in comparison with similar indicators in healthy people. **Results.** In elderly patients with ulcerative colitis, as well as in patients of mature age, changes in the vascular-platelet link of the hemostatic system and blood rheology manifested by inhibition of anti-platelet activity of the vascular endothelium, changes in the functional activity of platelets and erythrocytes associated with the severity and activity of the process. Ulcerative colitis was accompanied by the development of the first (compensated) phase of the chronic form of DIC-syndrome. **Conclusion.** Elderly and mature patients with ulcerative colitis have disorders in the vascular-platelet link of hemostasis and blood rheology, manifested by inhibition of antithrombotic activity of vascular endothelium, a change in platelet and red blood cell activity.

**Key words:** hemostasis, elderly and mature age, ulcerative colitis.

**Введение.** Язвенный колит остается социально значимой проблемой современной гастроэнтерологии, поскольку не снижается его распространенность в популяции, в том числе среди населения пожилого возраста [1–3]. Во многих случаях язвенный колит характеризуется тяжелым течением и развитием угрожающих жизни осложнений [4, 5]. В то же время причины и механизмы возникновения и развития заболевания не вполне понятны, о чем свидетельствует целый ряд теорий его возникновения: инфекционная, нейроэндокринная, иммунная, микроциркуляторная, генетическая, психогенная [1, 2]. Отсутствие ведущей причины возникновения язвенного колита позво-

ляет предполагать участие в патогенезе данных заболеваний многочисленных факторов [6]. Развитие микроциркуляторных нарушений рассматривается как одно из звеньев патогенеза язвенного колита [7]. Нарушения микроциркуляции всегда сопровождаются изменениями коагуляционного потенциала крови [8]. Но исследования системы гемостаза у больных язвенным колитом немногочисленны и касаются разных звеньев системы гемостаза [9–13]; не изучены гемостазиологические и реологические параметры крови у пожилых больных язвенным колитом.

**Цель:** анализ гемостазиологических и реологических параметров крови у пациентов пожилого и зрелого возраста с язвенным колитом.

**Материал и методы.** Обследовано 34 больных язвенным колитом (ЯК) пожилого возраста (от 60 до 67 лет, средний возраст  $64 \pm 1,4$  года) и 32 боль-

**Ответственный автор** — Тюльтяева Лариса Анатольевна  
Тел.: +7 (905) 3691086  
E-mail: larisa72@list.ru

**Агрегационная функция тромбоцитов и антитромбогенная активность сосудистой стенки у больных неспецифическим язвенным колитом**

Показатели	Неспецифический язвенный колит	Пациенты пожилого возраста, n=34/27	Пациенты зрелого возраста, n=32/25	Здоровые, n=28
Степень агрегации тромбоцитов (%)	Обострение	25,6±2,1	25,6±2,1	21,9±2,9
	Ремиссия	23,4±1,4	23,3±1,4	
Время достижения максимальной степени агрегации тромбоцитов (с)	Обострение	202,1±9,2	207,8±10,9	227±8,8
	Ремиссия	204,5±15,1	209,1±12,0	
Средний радиус тромбоцитарных агрегатов (отн. ед.)	Обострение	3,4±0,3* (p<0,01)	3,8±0,4* (p<0,01)	4,9±0,4
	Ремиссия	3,9±0,4* (p<0,05)	3,9±0,6* (p<0,05)	
Индекс антиагрегационной активности	Обострение	1,3±0,4* (p<0,01)	1,3±0,1* (p<0,01)	1,5±0,1
	Ремиссия	1,4±0,3	1,4±0,1	
Индекс антикоагуляционной активности	Обострение	1,2±0,1* (p<0,001)	1,2±0,1* (p<0,01)	1,2±0,1
	Ремиссия	1,2±0,1*	1,2±0,1	
Индекс фибринолитической активности	Обострение	1,3±0,1* (p<0,05)	1,4±0,6* (p<0,05)	1,6±0,1
	Ремиссия	1,3±0,1* (p<0,05)	1,4±0,7* (p<0,05)	

Примечание: в числителе представлены показатели в период обострения, в знаменателе — в период ремиссии; \* — показатели имеют статистически значимые различия со значениями в группе здоровых лиц.

ных ЯК зрелого возраста (от 41 до 58 лет, средний возраст 47±1,5 года). В исследование не включали пациентов с хроническими заболеваниями других органов, хирургическими операциями на органах пищеварения в анамнезе. Контрольную группу составили 28 человек без хронических заболеваний внутренних органов в возрасте от 40 до 55 лет (средний возраст 48±1,4 года). Диагностику ЯК осуществляли согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых больных ЯК (2013). Диагноз во всех случаях был подтвержден эндоскопически и морфологически.

У обследованных пациентов изучались: состояние сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза; реологические свойства крови в первый день пребывания в стационаре и в фазу ремиссии. Способность тромбоцитов к агрегации изучали при использовании лазерного анализатора агрегации, в качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 2,5 мкМ. Антитромбогенные свойства стенок сосудов (антиагрегационную, антикоагулянтную, фибринолитическую активность) оценивали по методу В. П. Балуды с соавт. [14] с помощью манжеточной пробы. Вязкость крови изучали с помощью анализатора крови реологического АКР-2 (скорости сдвига 200, 100 и 20 с<sup>-1</sup>) [15]. Расчетным методом определяли индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) — частное между вязкостью крови при 20 с<sup>-1</sup> и 100 с<sup>-1</sup>; индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) — частное между вязкостью крови при 100 с<sup>-1</sup> и 200 с<sup>-1</sup>. Эффективность доставки кислорода к тканям оценивалась по величине отношения гематокрита к вязкости крови при 200 с<sup>-1</sup> [15, 16].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки результатов использовали программу IBM SPSS Statistic 21 с использованием критериев оценки значимости различия Манна — Уитни. Различия считали значимыми при p<0,05. Для данных, распределенных в соответствии с нормальным законом распределения, рассчитывали среднюю (M) и стандартное отклонение (SD).

**Результаты.** В обеих группах пациентов обнаружено снижение среднего радиуса тромбоцитарных агрегатов (p<0,05) (таблица).

В период ремиссии ЯК средний радиус тромбоцитарных агрегатов имел некоторую тенденцию к повышению, но тем не менее оставался сниженным в обеих группах пациентов (p<0,05). С увеличением тяжести течения и длительности ЯК изменения активности тромбоцитов нарастали и не возвращались к физиологической норме на этапе ремиссии. Способность тромбоцитов к агрегации не зависела от выраженности воспалительного процесса в толстой кишке.

В крови пациентов с ЯК обеих возрастных групп обнаружено снижение активности антитромбина III (p<0,05), сопоставимое с тяжестью течения заболевания. У них также обнаружено увеличение (p<0,001) суммарной фибринолитической активности крови, в основном за счет возрастания (p<0,001) активности активаторов плазминогена. Данные нарушения усугублялись с увеличением активности воспалительного процесса в кишке, тяжести, длительности заболевания. В группе пациентов с ЯК, как зрелого, так и пожилого возраста, обнаружено повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови (p<0,01).

Выявлено угнетение антитромбогенной активности стенок сосудов у больных ЯК обеих возрастных групп. В фазу ремиссии ЯК фибринолитическая активность стенок сосудов оставалась значимо сниженной (p<0,05), а антиагрегационная и антикоагулянтная активность восстанавливались до фи-

зиологической нормы. Угнетение антитромбогенной активности стенок сосудов у больных ЯК нарастало с увеличением длительности заболевания и тяжести его течения. При длительном анамнезе ЯК (10 лет и более) антитромбогенная активность стенок сосудов оставалась сниженной и в фазу ремиссии заболевания. Антикоагулянтная и фибринолитическая активность стенок сосудов у больных ЯК снижалась также по мере увеличения активности воспаления в кишке.

Пациентам обеих возрастных групп было свойственно отсутствие уменьшения вязкости крови после использования манжеточной пробы, в отличие от результатов контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

В фазу обострения ЯК обнаружено увеличение способности эритроцитов к агрегации ( $p < 0,05$ ) и снижение их способности к деформации ( $p < 0,001$ ). В фазу ремиссии способность эритроцитов к агрегации восстанавливалась до значений здоровых людей, а деформируемость эритроцитов оставалась в тех же пределах ( $p < 0,01$ ). Разницы между индексами агрегации эритроцитов до и после использования манжеточной пробы, в отличие от лиц контрольной группы, не обнаружено в обеих группах обследованных.

Эффективность доставки кислорода тканям не была значимо изменена у обследованных пациентов.

**Обсуждение.** Нарастание изменений антитромбогенной активности стенок сосудов с увеличением длительности течения ЯК косвенно свидетельствует о вторичном характере этих нарушений. Сохранение угнетенной антитромбогенной активности стенок сосудов в фазу ремиссии ЯК свидетельствует о глубоком угнетении резерва антитромбогенных свойств эндотелия сосудов у данных пациентов. Рост активности активаторов плазминогена у пациентов с ЯК связан, по-видимому, с выходом в общий кровоток тканевых активаторов плазминогена из поврежденной слизистой оболочки толстой кишки [7, 8, 11].

Снижение активности антитромбина III, увеличение суммарной фибринолитической активности крови, рост количества растворимых фибрин-мономерных комплексов в общем кровотоке у пациентов с ЯК можно трактовать как проявление хронического ДВС-синдрома у данных больных [8, 10, 12, 16].

Отсутствие значимого повышения индекса агрегации эритроцитов после использования манжеточной пробы у больных ЯК, в отличие от здоровых людей, свидетельствует о влиянии сосудистого эндотелия на функциональные свойства эритроцитов и на реологическое состояние крови у обследованных пациентов [14].

Полученные результаты позволяют предположить, что в механизмах развития ЯК у обследованных пациентов сосудисто-тромбоцитарные и эритроцитарные факторы занимают одно из ведущих мест. У пациентов пожилого и зрелого возраста с ЯК имелись признаки компенсированной фазы хронического ДВС-синдрома, что сопоставимо с данными исследований и других возрастных групп [7, 9–13].

Выраженное угнетение фибринолитической активности эндотелия стенок сосудов наблюдалось у больных ЯК, что, вероятно, связано с усиленным поступлением тканевых активаторов плазминогена из стенок сосудов в кровоток для компенсации имеющегося у этих пациентов хронического ДВС-синдрома.

Сохранение в фазу ремиссии угнетения антитромбогенной активности стенок сосудов при длительном анамнезе (10 лет и более) ЯК, по-видимому, указывает на то, что по мере развития процесса в толстой кишке изменения антитромбогенной активности стенок сосудов не только усугубляются, но и становятся необратимыми.

Изменения показателей сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза и реологических свойств крови у больных ЯК зрелого и пожилого возраста были идентичными, что обусловлено сопоставимой длительностью течения заболевания в обеих возрастных группах.

Нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза и вязкости крови, а также связанные с ними нарушения микроциркуляции приводят к гипоксии и повреждению эпителия, что может еще больше способствовать изменениям коагуляционного звена системы гемостаза [7, 13].

**Заключение.** У пациентов пожилого и зрелого возраста с язвенным колитом имеются нарушения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза и реологии крови, проявляющиеся угнетением антитромбогенной активности эндотелия сосудов, изменением активности тромбоцитов и эритроцитов. Данные изменения связаны с тяжестью течения, активностью процесса в кишке. Язвенный колит сопровождается развитием первой (компенсированной) фазы хронической формы ДВС-синдрома у пациентов как зрелого, так и пожилого возраста. Таким образом, гемостазиологические и реологические изменения крови могут рассматриваться в качестве одного из звеньев патогенеза ЯК у пациентов пожилого и зрелого возраста.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Sovalkin VI, Akhmedov VA, Bikbavova GR, Emelyanova YuA. Modern views on the prevalence, risk factors and causes of ulcerative colitis. *Experimental and clinical gastroenterology* 2017; 146 (10): 110–115. Russian (Совалкин В.И., Ахмедов В.А., Бикбавова Г.Р., Емельянова Ю.А. Современные взгляды на распространенность, факторы риска и причины формирования язвенного колита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 146 (10): 110–115).
2. Denisova TP, Tyulytaeva LA. *Geriatric gastroenterology: Selected lectures*. Moscow: MIA, 2011; 336 p. Russian (Денисова Т.П., Тюльтеяева Л.А. *Гериатрическая гастроэнтерология: избр. лекции*. М.: Мед. информ. агентство, 2011; 336 с.).
3. Razumova MS. Analysis of the prevalence of non-specific ulcerative colitis and Crohn's disease in Kursk and Kursk region for the period from 2013 to 2018. *Regional Bulletin* 2019; 15 (30): 3–4. Russian (Пазумова М.С. Анализ распространенности неспецифического язвенного колита и болезни Крона в Курске и Курской области за период с 2013 по 2018 г. *Региональный вестник* 2019; 15 (30): 3–4).
4. Dolgushina AI, Khusainova GM, Vasilenko AG, Kononets VA. Prevalence of inflammatory bowel disease in the Chelyabinsk Region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47 (6): 511–7. Russian (Долгушина А.И., Хусаинова Г.М., Василенко А.Г., Кононец В.А. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области. *Альманах клинической медицины* 2019; 47 (6): 511–7).
5. Denisova TP, Chernenkov YuV, Tyulytaeva LA, Shuldjakov VA. *Mathematical gastroenterology*. Saratov: SSMU, 2013; 300 p. Russian (Денисова Т.П., Черненко Ю.В., Тюльтеяева Л.А., Шульдьяков В.А. *Математическая гастроэнтерология*. Саратов: Изд-во СГМУ, 2013, 300 с.).
6. Lazebnik LB, Levchenko SB, Komissarenko IA. Colitis in internist practice. *Therapy* 2017; 3 (13): 25–8. Russian (Лазебник Л.Б., Левченко С.В., Комиссаренко И.А. Колиты в практике терапевта. *Терапия* 2017; 3 (13): 25–8).
7. Fedulova EN, Shumilova OV, Khaletskaya OV, Prakhov AV. The state of the microvasculature and the cellular

composition of the colon mucosa in inflammatory bowel diseases in children. *Experimental and clinical gastroenterology* 2019; 167 (7): 29–33. Russian (Федулова Э.Н., Шумилова О.В., Халецкая О.В., Прахов А.В. Состояние микроциркуляторного русла и клеточного состава слизистой оболочки толстой кишки при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2019; 167 (7): 29–33).

8. Litvinov RI, Weisel JW. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis. *International Society of Blood Transfusion, ISBT Science Series* 2017; 12: 176–83.

9. Borota AV, Borota AA, Onishchenko EV. Thrombotic Complications in Inflammatory Bowel Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* 2019; 29 (2): 23–6. Russian (Борота А.В., Борота А.А., Онищенко Е.В. Тромботические осложнения при воспалительных заболеваниях кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2019; 29 (2): 23–6).

10. Lishchinskaya AA, Kagramanova AV, Zvyaglova MYu, et al. Thromboembolic complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Pharmateca* 2019; 26 (2): 10–9. (Лищинская А.А., Каграманова А.В., Звяглова М.Ю. и др. Тромбоэмболические осложнения у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Фарматека* 2019; 26 (2): 10–9).

11. Livin GYa, Popovicheva AN, Sosnina LN, et al. Role of disorders of erythrocytes rheological properties in pathogenesis of inflammatory bowel diseases in children. *Thrombosis, Hemostasis and Rheology* 2017; 72 (4): 45–52. Russian (Левин Г.Я., Поповичева А.Н., Соснина Л.Н. и др. Роль нарушений реологических свойств эритроцитов в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника у детей. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2017; 72 (4): 45–52).

12. Gorelov AV, Kanshina AA, Yablokova EA, et al. The coagulation system in children with inflammatory bowel disease: disorders and treatment approaches. *Questions of Practical Pediatrics* 2018; 13 (4): 7–17. Russian (Горелов А.А., Каншина А.А., Яблокова Е.А. и др. Свертывающая система крови у детей с воспалительными заболеваниями кишечника: нарушения и подходы к коррекции. *Вопросы практической педиатрии* 2018; 13 (4): 7–17).

13. Ramazanova AKh, Mustafin IG, Odintsova AKh, et al. Features of changes in the hemostatic system in patients with inflammatory bowel diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2017; 146 (10): 40–5. Russian (Рамазанова А.Х., Мустафин И.Г., Одинцова А.Х. и др. Особенности изменений системы гемостаза у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2017; 146 (10): 40–5).

14. Baluda VP, Lukyanova TN, Baluda MV. Method for determining the anti-aggregational activity of the vessel wall. *Laboratory business* 1983; 6: 17–20. Russian (Балуда В.П., Лукьянова Т.Н., Балуда М.В. Метод определения антиагрегационной активности стенки сосудов. *Лабораторное дело* 1983; 6: 17–20).

15. Parfenov AS, Peshkov AV, Dobrovolskiy NA. Blood analyzer rheological AKP-2: Methodical recommendations. Moscow, 1994; 136 p. Russian (Парфенов А.С., Пешков А.В., Добровольский Н.А. Анализатор крови реологический АКР-2. Определение реологических свойств крови: методические рекомендации/НИИ физико-химической медицины. М., 1994; 136 с.).

16. Stoltz JF, Donner M, Mueller S. Hemorheology in practice: an introduction to the concept of a hemorheological profile. *Rev Port Hemorheol* 1991; 5: 175–88.