

## ОБЩИЕ ПОДХОДЫ К НАРУШЕНИЯМ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ (ОБЗОР)

**Е. Д. Александрова** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, аспирант; **Д. В. Садчиков** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой скорой неотложной и анестезиолого-реанимационной помощи, профессор, доктор медицинских наук.

## GENERAL APPROACHES TO HEMOSTASIS DISTURBANCES IN NECROTIC PANCREATITIS (REVIEW)

**E. D. Aleksandrova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Emergency, Anaesthesiology and Reanimatology, Post-graduate; **D. V. Sadchikov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Emergency, Anaesthesiology and Reanimatology, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 3.06.2013 г.

Дата принятия в печать — 25.11.2013 г.

**Александрова Е. Д., Садчиков Д. В. Общие подходы к нарушениям в системе гемостаза у больных панкреонекрозом (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 657–662.**

Представлены данные анализа литературы: актуальность проблемы, частота и механизмы возникновения гемостазиологических нарушений у больных панкреонекрозом. Рассмотрены причины широкого разнообразия изменений в системе гемостаза при панкреонекрозе.

**Ключевые слова:** панкреонекроз, гемостаз.

**Aleksandrova E. D., Sadchikov D. V. General approaches to hemostasis disturbances in necrotic pancreatitis (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 4. P. 657–662.**

The review presents the published data on relevance of the problem, frequency rate and mechanisms of occurrence of hemostasis disturbances in case of necrotic pancreatitis. Causes of wide diversity of hemostasis disturbances in necrotic pancreatitis have been considered.

**Key words:** necrotic pancreatitis, hemostasis.

Летальность при панкреонекрозе (ПН), несмотря на достигнутые успехи в интенсивной терапии и методах хирургического лечения, остается на стабильно высоком уровне. По данным различных авторов, летальность колеблется от 3,9 до 21%, достигая при инфицированном ПН 85%, а при молниеносном течении заболевания 100%. Послеоперационная летальность варьирует в пределах 10–75% в зависимости от клинико-морфологической формы заболевания и характера хирургического вмешательства [1–3]. Социальная значимость проблемы обусловлена тем, что в 70% случаев пациенты с ПН — лица трудоспособного возраста [4, 5].

Важнейшая роль расстройств гемостаза в течении ПН определяется не только высокой частотой, разнообразием и потенциально высоким риском тромбогеморрагических осложнений, но и тем, что эти процессы являются существенным звеном в патогенезе заболевания. Часто нарушения в системе гемостаза могут играть решающую роль в развитии осложнений и исходе болезни [6–9].

Одними из ведущих факторов в возникновении изменений в системе гемостаза при ПН являются выраженная ферментемия и поступление в кровь тканевого тромбопластина из тканей поджелудочной железы (ПЖ) [10–13].

Уклонение в кровь активных ферментов ПЖ относится к первичным факторам агрессии. Выброс большого количества вторичных факторов — брадикинина, серотонина и гистамина — происходит в результате активации калликреин-кининовой системы в ПЖ и в системном кровотоке. Многие авторы отводят ведущую роль в формировании гемореологических нарушений именно калликреин-кининовой системе [10, 11, 14, 15].

В то же время при ПН происходит выброс большого количества тканевого тромбопластина, источником которого становятся ишемизированные и некротизированные ткани ПЖ. Согласно современной модели гемостаза, именно тканевому тромбопластину принадлежит основная роль в активации плазменного звена гемостаза, а контактные факторы свертывания, такие, как высокомолекулярный кининоген и прекалликреин, существенной роли в процессе гемостаза не играют [14, 16, 17].

На формирование системных реакций со стороны гемостаза оказывает влияние и системная воспалительная реакция с сопутствующей эндотелиальной дисфункцией [18–20]. Активация системы коагуляции и последующее образование тромбина при системной воспалительной реакции зависят от интерлейкин-6-индуцированной экспрессии тканевого фактора на активированных мононуклеарах и клетках эндотелия и недостаточно нейтрализуются ингибитором тканевого фактора. Одновременно эндотелиальные антикоагулянтные механизмы, в

частности, системы протеина С и антитромбина III блокируются воспалительными цитокинами, возникает дисбаланс между сериновыми протеазами и их ингибиторами, при этом активность гемокоагуляции значительно превышает возможность антитромботических механизмов контроля над свертываемостью [12, 14, 19, 21, 22].

Существенную роль в формировании нарушений со стороны гемостаза играют нарушения микроциркуляции в ПЖ. Они возникают в результате глубоких нарушений биохимических процессов, вследствие некроза панкреоцитов [17, 23, 24]. В формировании микроциркуляторных нарушений принимают участие все компоненты системы гемостаза [12, 14, 25]. Изначально эти реакции носят защитно-приспособительный характер, служат ограничению патологического процесса и защите организма от продуктов тканевого распада путем блокирования сосудистого русла фибрином [12, 25]. Кроме того, гемостатические пробки выступают в качестве матрицы для регенерации тканей, а тромбин может рассматриваться как фактор роста и может стимулировать ангиогенез и ремоделирование сосудов [26].

С другой стороны, блок микроциркуляции препятствует проникновению лекарственных препаратов, резорбции катаболитов, вызывает ишемию ткани. Большинство исследователей признают микроциркуляторные нарушения в ПЖ одним из важнейших факторов прогрессирующего течения ПН [10, 11, 12, 17, 18, 24, 27]. Однако вопрос о том, являются ли нарушения микроциркуляции иницирующим фактором в патогенезе ПН или следствием прогрессирования заболевания, остается спорным [28, 29].

Степень системных нарушений гемостаза при ПН варьирует от субклинической активации коагуляции, которая может быть выявлена только с помощью чувствительных маркеров активации факторов свертывания, до молниеносного тромбогеморрагического синдрома (ТГС), характеризующегося множественными системными микрососудистыми тромбозами и профузными кровотечениями из различных участков [19, 30, 31]. Мы применяем именно термин «ТГС», считая такую формулировку наиболее клинически обоснованной и ориентирующей врача на стадию процесса [32]. Частота ТГС при ПН, по данным различных исследователей, колеблется от 47 до 100% [10, 18, 31, 33].

ТГС усугубляет расстройства микроциркуляции в ПЖ и отдаленных органах и является одним из ведущих факторов развития синдрома мультиорганной дисфункции (СМОД). Центральным механизмом защиты от СМОД, развившегося на фоне рассеянного внутрисосудистого свертывания, является система фибринолиза [34]. С другой стороны, усиленный фибринолиз и присутствие продуктов деградации фибриногена приводят к жизнеугрожающей кровоточивости [21, 14].

Однако, несмотря на очевидную значимость фибринолиза в развитии ПН, это звено гемостаза остается малоизученным. При ПН, помимо ответной реакции на появление тромбина в кровотоке, существуют и иные предпосылки для изменения фибринолитического потенциала. С одной стороны, есть условия для активации фибринолиза по внутреннему пути в виде активизации фактора XII (фактора Хагемана) в зоне контакта крови с поврежденным эндотелием. К тому же, в условиях эндотоксемии значительно активизируется синтез эндотелием тканевого активатора плазминогена, приводя к сверхактивации фибрино-

лиза, реализующегося по внешнему пути [6, 14]. С другой стороны, медиаторы воспаления (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли) резко увеличивают активность ингибитора активатора плазминогена, тем самым подавляя фибринолитический потенциал крови [14, 25].

Соотношение коагуляции и фибринолиза при ПН во многом зависит от сложных взаимодействий активаторов и ингибиторов в процессе свертывания и фибринолиза, а также от реакций взаимодействующих с ними других протеолитических механизмов [12, 32]. На практике эти сложные взаимодействия выливаются в преобладание того или иного процесса на различных этапах развития ПН, и какое из них будет превалирующим — труднопредсказуемо [21, 32]. Об этом свидетельствует противоречивая статистика нарушений гемостаза при ПН: одни авторы обнаруживают гиперкоагуляцию [31, 35–37], в то время как другие гипокоагуляцию [38, 39, 40]. Так же противоречивы данные и о фибринолизе при ПН: одни исследователи сообщают о его активации [35, 38, 39], другие — об угнетении [31, 37].

Такое разнообразие изменений со стороны системы гемостаза обусловлено сочетанием нескольких факторов. Наиболее существенными являются: клиничко-морфологическая форма и стадия ПН, инфузионно-трансфузионная терапия, применение ингибиторов протеолиза, проводимое оперативное вмешательство [10, 11].

Для эффективного воздействия на систему гемостаза представляется важным учет клиничко-морфологической формы заболевания и его стадии. Однако изменения в системе гемостаза при различных формах ПН в литературе описаны скудно.

При геморрагическом ПН исследователями выявлены противоречивые данные относительно нарушений в системе гемостаза. Одними авторами выявлялась активация как коагуляционного звена системы гемостаза, так и фибринолитического. При этом активация фибринолитического звена превалировала над активацией коагуляционного [10, 35]. Другие источники сообщают о гипокоагуляции в сочетании с усилением активности фибринолиза [39]. Имеются данные и о прямо противоположных изменениях: гиперкоагуляции с угнетением фибринолиза [37].

Большинство авторов отмечают наличие ТГС у 100% больных с геморрагическим и смешанным ПН независимо от масштабов деструкции [31, 35]. Другие демонстрируют взаимосвязь между объемом некроза и степенью расстройства гемокоагуляции и обнаруживают ТГС не более чем у 67% больных геморрагическим ПН [18, 39]. Об изменениях в системе гемостаза при жировом ПН в доступной литературе практически не встречается данных. Имеющиеся сведения сводятся лишь к констатации наличия системных нарушений гемостаза. Большинство авторов отмечали превалирование коагуляционного звена гемостаза и угнетение фибринолиза [11, 35].

Сравнения нарушений в системе гемостаза при жировом и геморрагическом ПН ни в одной из доступных работ не проводилось. Также в литературе практически не встречается описание динамики изменений гемостаза на различных стадиях заболевания. Как правило, внимание исследователей сосредотачивается на какой-либо одной стадии. Чаще предметом изучения становится состояние гемостаза при уже возникших гнойных осложнениях [35, 33]. Меньшее количество работ посвящено ферментативной стадии ПН [31].

Исследование литературных источников показало, что именно в первую (ферментативную) фазу заболевания наблюдаются наиболее выраженные изменения со стороны гемостаза [10, 18, 31, 40].

Многими исследователями, изучавшими состояние гемостаза у больных ПН, на первой стадии заболевания отмечалась гиперкоагуляционная стадия ТГС [10, 38, 41].

Однако в литературе имеются сведения и об активации фибринолиза с его последующим истощением уже в первые сутки заболевания. Авторы приписывают подобные нарушения со стороны гемостаза молниеносному течению ПН с высокой трипсинемией, когда быстро развивается гипокоагуляционная фаза ТГС [10, 33, 38–40].

В то же время большинство авторов рекомендуют в первые сутки и даже часы заболевания применение ингибиторов протеолиза. Считается, что только тогда антипротеазы могут проявить свой эффект на активные панкреатические ферменты, уклонившиеся в кровь [10, 11, 42].

Ингибиторы протеолиза оказывают существенное влияние на систему гемостаза, угнетая фибринолиз [12, 14]. Однако анализ литературных источников показал, что, к сожалению, далеко не всегда при назначении ингибиторов протеолиза при ПН учитывается состояние гемостаза.

Следует отметить, что в официальной инструкции препаратов данной группы в числе противопоказаний указан ТГС (за исключением фазы гипокоагуляции), так как ингибирование фибринолиза в случае гиперкоагуляции способствует распространению микрососудистых тромбозов, что приводит к нарастанию СМОД [34]. В случае развития коагулопатии потребления назначение ингибиторов протеолиза считается патогенетически обоснованным [12, 14, 21, 38, 43].

Нет четких указаний, при каких формах применение ингибиторов протеолиза обоснованно, при каких — нет. Одни авторы считают, что применять препараты данной группы необходимо даже при легкой форме панкреатита с целью предотвращения прогрессирования заболевания [42]. Также есть рекомендации о применении ингибиторов протеолиза с целью профилактики панкреатита после инструментальных исследований в панкреатодуоденальной области [44]. Существует точка зрения, что применять антипротеазные препараты следует только в случае высокой ферментемии, при тяжелом течении заболевания [45, 46]. Некоторые авторы считают обоснованным применение ингибиторов протеолиза только при геморрагическом ПН [38].

Нет ясности в отношении режима дозирования ингибиторов протеолиза. Более того, разброс дозы в литературных источниках настолько огромен, что ставит врача в тупик. В официальной инструкции к препарату «Контрикал» указана начальная доза 200000–300000 АТрЕ. У некоторых авторов встречается дозировка 20000 АТрЕ, что в десять раз меньше дозы, рекомендуемой в инструкции [38]. В литературе встречаются сообщения о применении разовой дозы даже в 600000 АТрЕ [28], в то время как другие авторы такое количество препарата рекомендуют на весь курс лечения [40].

Дозы для последующих введений также имеют широкий разброс: от 20000 до 300000 у разных авторов [11, 43]. Соответственно суточная доза колеблется в еще больших пределах.

Большинство авторов указывают, что доза препарата и продолжительность лечения должна подбираться индивидуально [11, 38, 43, 46]. Однако в доступной литературе отсутствуют четкие указания, какие именно показатели должны быть определяющими при выборе дозы ингибиторов протеолиза.

При рассмотрении проблемы гемостаза у больных ПН нельзя забывать также о проводимой инфузионно-трансфузионной терапии. Ее влияние на гемостаз зависит от степени гемодилуции, которая приводит к снижению числа форменных элементов крови и концентрации белков системы гемостаза [6].

Помимо гемодилуции, на параметры гемостаза оказывает влияние состав вводимых инфузионно-трансфузионных сред. Компоненты растворов непосредственно взаимодействуют с мембранами форменных элементов крови, клетками эндотелия сосудов и факторами свертывания [6].

Нельзя оставить в стороне влияние проводимых оперативных вмешательств. Общей задачей при выполнении операции при ПН является хирургическая детоксикация путем адекватного дренирования очагов воспаления и деструкции, удаления агрессивного экссудата; дренирования наиболее вероятных путей распространения деструктивного процесса. Также операция служит созданию благоприятных условий для профилактики инфекции в очагах некроза [10, 11].

Операция служит уменьшению объема пораженной ткани как источника тканевого тромбопластина и эндогенной интоксикации. Однако не всегда санация патологического очага приводит к снижению эндогенной интоксикации в раннем послеоперационном периоде. Помимо этого, операция наносит дополнительную травму с последующим аутолизом тканей и является стрессом для организма [4, 10, 47]. Операционный стресс — это полифункциональные изменения, которые возникают в организме больного в ответ на действие агрессивных факторов оперативного вмешательства [2, 46]. Установлено, что во время оперативного вмешательства повышаются уровни кортизола, катехоламинов, кортикотропина, что является важным фактором активации гемостаза. Вызванный катехоламинами спазм артериол приводит к повышению сосудистого сопротивления, нарушению микроциркуляции и в дальнейшем к расстройству реологических свойств крови [2].

Существенное значение в изменениях гемостаза имеют сроки и объем оперативного вмешательства, которые в свою очередь зависят от локализации процесса, его распространенности и фазы. При ПН операции условно подразделяют на ранние (в фазе формирования некроза), операции в фазе расплавления и секвестрации и поздние, при формировании гнойных и постнекротических осложнений [10, 11, 46]. Следует подчеркнуть, что выполнение ранних операций обусловлено прогрессированием заболевания и неэффективностью консервативной терапии. В таком случае воздействие операционного стресса и травматизация тканей приходится на разгар патобиохимических процессов в ПЖ и, соответственно, еще более усугубляют нарушения гемостаза [10, 47].

Имеет немалое значение и вид оперативного вмешательства, известен тромбогенный эффект эндоскопических вмешательств, в то время как действие обширного хирургического доступа вызывает активацию фибринолитического звена гемостаза [48].

Следует отметить также влияние компонентов общей и регионарной анестезии на реологические свойства крови. Имеются данные, что спинальная

и эпидуральная анестезия значительно уменьшают выраженность изменений в системе гемостаза [18, 37]. Также есть мнение о положительном влиянии продолженной эпидуральной анестезии, как метода консервативного лечения и анальгезии при ПН [5, 18, 37].

Операции, проводимые по поводу ПН, отличаются большим риском жизнеугрожающих аррозивных кровотечений, еще более дестабилизирующих систему гемостаза [38].

Возникновение изменений в системе гемостаза при ПН зависит от многих факторов, в числе которых уклонение в кровь активных панкреатических ферментов, выброс тканевого тромбопластина, системная активация воспаления. На развитие гемореологических нарушений при ПН оказывают влияние фазовое течение заболевания, его клинико-морфологическая форма, проводимая интенсивная терапия и оперативное вмешательство. Такое многофакторное влияние на гемостаз приводит к формированию различных мнений и взглядов на нарушения в системе гемостаза и на их коррекцию.

Анализ литературы показал существенную роль изменений гемостаза в прогрессировании патологических процессов в ПЖ и формировании внепанкреатических осложнений вплоть до полиорганной недостаточности. Однако, несмотря на доказанную значимость нарушений гемостаза в патогенезе ПН, количество узконаправленных исследований свертываемости и фибринолиза при ПН невелико. Недостаточно изучена динамика гемостазиологических нарушений при различных клинико-морфологических формах заболевания, назначение ингибиторов протеолиза зачастую проводится без должного обоснования дозы. Поэтому представляются перспективными дальнейшие исследования в этом направлении.

#### Библиографический список

1. Бромберг Б. Б. Агрегационная способность тромбоцитов у больных с острым панкреатитом // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5, № 3. С. 438–439.
2. Денисова Т. П., Тюльтеяева Л. А. Клинико-эпидемиологические аспекты течения острого панкреатита в последнем десятилетии XX века // Казанский медицинский журнал. 2009. Т. 9, № 6. С. 897–901.
3. Абдуллаев, Р. Ю., Каминская Г. О., Комиссарова О. Г. Сдвиги в системе гемостаза — компонент синдрома системного воспалительного ответа при туберкулезе легких // Врач. 2012. № 2. С. 24–28.
4. Современные медицинские, экономические и организационные аспекты лечения панкреонекроза / Ю. В. Иванов, О. Р. Шабловский, Н. П. Истомин [и др.] // Проблемы общей хирургии. 2010. № 11. С. 56–64.
5. Щербаков С. С., Бугаенко Е. П. Эффективность использования пролонгированной эпидуральной анестезии для коррекции нарушений гемокоагуляции у больных острым деструктивным панкреатитом // Достижения биологии та медицини. 2012. № 1 (19). С. 35–38.
6. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А Система гемостаза при операциях на сердце и магистральных сосудах. Нарушения, профилактика, коррекция: рук-во для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 432 с.
7. Levi M., Poll T., Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients // Seminars in Immunopathology. 2012. № 34 (1). P. 167–179.
8. Diagnosis of mild bleeding disorders / P. Moerloose, E. Levrat, P. Fontana, F. Boeblen // Swiss Med WKLY. 2009. № 13. P. 56–60.
9. Kylanpaa M-L., Repo H., Puolokkainen P. A. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis // World J. Gastroenterol. 2010. № 16 (23). P. 2867–2872.
10. Костюченко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Деан, 2000. 480 с.
11. Нестеренко Ю. А., Лаптев В. В., Михайлуков С. В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. М.: Бином-пресс, 2004. 304 с.
12. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. 528 с.
13. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion // JOP. J Pancreas. 2007. № 8 (4 Suppl.). P. 526–532.
14. Алексеева Л. А., Рагимов А. А. ДВС-синдром: рук-во. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 120 с.
15. Sha H., Ma Q., Jha R. K. Trypsin is the culprit of multiple organ injury with severe acute pancreatitis // Med. Hypotheses. 2009. № 72 (2). P. 180–182.
16. Margetic S. Inflammation and haemostasis // Biochim Med. (Zagreb). 2012. № 22 (1). P. 49–62.
17. Endothelin receptor blockade in severe acute pancreatitis leads to systemic enhancement of microcirculation, stabilization of capillary permeability, and improved survival rates / T. Foitzik, G. Eibl, H. G. Hotz [et al.] // Surgery. 2000. № 128 (3). P. 399–407.
18. Ранняя диагностика ДВС-синдрома у больных с тяжелым острым панкреатитом / Е. А. Корымасов, Р. М. Джарар, Ю. В. Горбунов, В. В. Хайдаров // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. IV, № 2. С. 279–282.
19. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation // Hmostaseologie. 2010. № 1. P. 10–16.
20. Синьков С. В., Заболотских И. Б., Шапошников С. А. Приобретенные коагулопатии: современные подходы к дифференциальной диагностике и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины // Общая реаниматология. 2007. Т. III, № 5. С. 192–198.
21. Баркаган З. С. Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 3-е. М.: Ньюди-мед, 2008. 292 с.
22. Суханов В. А. Воспалительно-коагуляционный ответ как часть синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) // Интенсивная терапия. 2006. № 1. С. 30–35.
23. Panek J., Zasada J., Pozniczek M. Microcirculatory disturbance in the course of acute pancreatitis // Przegl Lek. 2007. № 64 (6). P. 89–96.
24. Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2009. № 8 (4). P. 351–358.
25. Воспаление: рук-во для врачей / под ред. В. В. Серова, В. С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
26. Viktor W.M. Endothelium: role in regulation of coagulation and inflammation // Semin Immunopathol. 2012. № 34 (1). P. 93–106.
27. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis / A. Demirag, C. M. Pastor, P. Morel [et al.] // World J. Gastroenterol. 2006. № 12. P. 345–350.
28. Chooklin S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2009. № 8 (2). P. 203–209.
29. Organ microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis: A role of nitric oxide / M. Dobozs, S. Hac, L. Mionskowska, D. Dymeski // Physiol. Res. 2005. № 54 (4). P. 363–366.
30. Rittirsch D., Flierl M., Ward P. A. Harmful molecular mechanisms in sepsis // Nat. Rev. Immunol. 2008. № 8 (10). P. 776–778.
31. Джарар Р. П., Корымасов Е. А., Горбунов Ю. В. Коррекция системы гемостаза в лечении ранней стадии острого панкреатита // Новости хирургии. 2011. Т. 19, № 2. С. 43.
32. Мачабели М. С. Коагулопатические синдромы. М.: Медицина, 1970. 304 с.
33. Сапожников Ю. А., Рудик А. А., Воробьев М. В. Состояние системы гемостаза у больных острым панкреатитом // Дальневосточный медицинский журнал. 2008. № 4. С. 110–112.
34. Factor V Leiden mutation enhances fibrin formation and dissolution in vivo in a human endotoxemia model / E. Elmas, N. Suvajac, B. Jilma // Blood. 2010. Vol. 116, № 5. P. 113–116.
35. Мануйлов А. М., Синькова О. А. Характер нарушения гемостаза при различных формах острого панкреатита // Вестник интенсивной терапии. 2007. № 5. С. 167–168.
36. Сапожников Ю. А., Рудик А. А., Воробьев М. В. Сравнение состояния системы гемостаза на ранних стадиях

острого панкреатита и иных острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2010. № 8. С. 95–98.

37. Тарабрин О.А., Щербаков С. С., Гавриченко Д. Г. Эпидуральная анестезия как метод коррекции гемоконгуляционных расстройств у больных острым деструктивным панкреатитом в сочетании с внутрибрюшной гипертензией // Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и тромбоэмболий: мат-лы 1-й междунар. конф. / под ред. Г. Т. Каирова. Томск, 2011. С. 26–28.

38. Нарушения в системе гемостаза и принципы их коррекции у больных с острой абдоминальной хирургической патологией / А.И. Грицан, Г.В. Грицан, А.П. Колесниченко, Т.Л. Одинцова // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2010. Т. 7, № 2. С. 20–26.

39. Власов А.П., Анашкин С. Г., Николаев Е.А. Коагуляционно-литическое состояние при остром панкреатите // Фундаментальные исследования. 2012. № 8. С. 289–293.

40. Самигулина Г.Р. Спиридонова Е.А., Макаров Р.В. Изменения в системе гемостаза у больных умерших от острого панкреонекроза // Человек и лекарство: тезисы XVIII конгресса. Москва, 2011. С. 231.

41. Джарар Р.М. Особенности нарушений системы гемостаза у больных с острым тяжелым панкреатитом // Аспирантский вестник Поволжья. 2010. № 7–8. С. 166–170.

42. Kohsaki T., Nishimori I., Onishi S. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitor, H<sub>2</sub> receptor antagonist and somatostatin analogue // Nihon Rinsho. 2004. № 62 (11). P. 2057–2062.

43. Рациональная фармакотерапия неотложных состояний: рук-во для практикующих врачей / под ред. Б. С. Брискина, А. Л. Верткина. М.: Литтера, 2007. 648 с.

44. Zhang X.P., Li Z.J., Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2009. № 8 (4). P. 351–358.

45. Principles of intensive care in severe acute pancreatitis in 2008 / K. Darvas, J. Futy, I. Цркрус [et al.] // Orv. Hetil. 2008. № 149 (47). P. 2211–2220.

46. Абдульянов А.В., Фаррахов А.З., Бородин М.А. Диагностика и хирургическое лечение больных деструктивным панкреатитом // Практическая медицина. 2010. № 8. С. 30–37.

47. Оптимизация тактики лечения больных тотально-субтотальным панкреонекрозом / И.Е. Верхулецкий, О.В. Розенко, Г.Г. Пилукин [и др.] // Украинский Журнал Хирургии. 2011. № 2 (11). С. 184–187.

48. Пиковский Д.Л. Философия экстренной хирургии. М.: Триада-Х, 2001. 224 с.

### Translit

1. Bromberg B.V. Agregacionnaja sposobnost' trombocitov u bol'nyh s ostrym pankreatitom // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2009. Т. 5, № 3. С. 438–439.

2. Denisova T.P., Tjul'tjaeva L.A. Kliniko-jepidemiologicheskie aspekty techenija ostrogo pankreatita v poslednem desjatiletii HH veka // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2009. Т. 9, № 6. С. 897–901.

3. Abdullaev, R. Ju., Kaminskaja G.O., Komissarova O.G. Sdvigi v sisteme gemostaza — koponent sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri tuberkuleze legkih // Vrach. 2012. № 2. С. 24–28.

4. Sovremennye medicinskie, jekonomicheskie i organizacionnye aspekty lechenija pankreonekroza / Ju.V. Ivanov, O.R. Shablovskij, N.P. Istomin [i dr.] // Problemy obshhej hirurgii. 2010. № 11. С. 56–64.

5. Shherbakov S. S., Bugaenko E.P. Jefferktivnost' ispol'zovanija prolongirovannoj jepidural'noj anestezii dlja korekcii narushenij gemokoaguljacii u bol'nyh ostrym destruktivnym pankreatitom // Dosjagnennja biologii ta medicini. 2012. № 1 (19). С. 35–38.

6. Dement'eva I. I., Charnaja M.A., Morozov Ju.A. Sistema gemostaza pri operacijah na serdce i magistral'nyh sosudah. Narusheniya, profilaktika, korekcija: ruk-vo dlja vrachej. M.: GJeOTAR-Media, 2009. 432 s.

7. Levi M., Poll T., Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients // Seminars in Immunopathology. 2012. № 34 (1). P. 167–179.

8. Diagnosis of mild bleeding disorders / P. Moerloose, E. Levrat, P. Fontana, F. Boeblen // Swiss Med WKLY. 2009. № 13. P. 56–60.

9. Kylanpaa M-L., Repo H., Puolokkainen P. A. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis // World J. Gastroenterol. 2010. № 16 (23). P. 2867–2872.

10. Kostjuchenko A.L., Filin V.I. Neotlozhnaja pankreatologija. 2-e izd., ispr. i dop. SPb.: Dean, 2000. 480 s.

11. Nesterenko Ju.A., Laptev V.V., Mihajlusov S. V. Diagnostika i lechenie destruktivnogo pankreatita. M.: Binom-press, 2004. 304 s.

12. Barkagan Z.S. Gemorragicheskie zabojevanija i sindromy. M.: Medicina, 1988. 528 s.

13. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion // JOP. J Pancreas. 2007. № 8 (4 Suppl.). P. 526–532.

14. Alekseeva L.A., Ragimov A.A. DVS-sindrom: ruk-vo. M.: GJeOTAR-Media, 2010. 120 s.

15. Sha H., Ma Q., Jha R.K. Trypsin is the culprit of multiple organ injury with severe acute pancreatitis // Med. Hypotheses. 2009. № 72 (2). P. 180–182.

16. Margetic S. Inflammation and haemostasis // Biochim Med. (Zagreb). 2012. № 22 (1). P. 49–62.

17. Endothelin receptor blockade in severe acute pancreatitis leads to systemic enhancement of microcirculation, stabilization of capillary permeability, and improved survival rates / T. Foitzik, G. Eibl, H.G. Hotz [et al.] // Surgery. 2000. № 128 (3). P. 399–407.

18. Rannaja diagnostika DVS-sindroma u bol'nyh s tjazhelym ostrym pankreatitom / E.A. Korymasov, R.M. Dzharar, Ju.V. Gorbunov, V.V. Hajdarov // Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoj hirurgii. 2011. Т. IV, № 2. С. 279–282.

19. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation // Hdmostaseologie. 2010. № 1. P. 10–16.

20. Sin'kov S. V., Zabolotskih I. B., Shaposhnikov S. A. Priobretennyye koagulopatii: sovremennyye podhody k differencial'noj diagnostike i intensivnoj terapii s pozicij dokazatel'noj mediciny // Obshhaja reanimatologija. 2007. Т. III, № 5. С. 192–198.

21. Barkagan Z.S. Momot A.P. Diagnostika i kontroliruemaja terapija narushenij gemostaza. Izd. 3-e. M.: N'judiamed, 2008. 292 s.

22. Suhanov V.A. Vospalitel'no-koagulyacionnyj otvet kak chast' sindroma sistemnoj vospalitel'noj reakcii (SIRS) // Intensivnaja terapija. 2006. № 1. С. 30–35.

23. Panek J., Zasada J., Pozniczek M. Microcirculatory disturbance in the course of acute pancreatitis // Przegli Lek. 2007. № 64 (6). P. 89–96.

24. Zhang XP, Li ZJ, Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2009. № 8 (4). P. 351–358.

25. Vospalenie: ruk-vo dlja vrachej / pod red. V.V. Serova, V.S. Paukova. M.: Medicina, 1995. 640 s.

26. Viktor W.M. Endothelium: role in regulation of coagulation and inflammation // Semin Immunopathol. 2012. № 34 (1). P. 93–106.

27. Epidural anaesthesia restores pancreatic microcirculation and decreases the severity of acute pancreatitis / A. Demirag, C.M. Pastor, P. Morel [et al.] // World J. Gastroenterol. 2006. № 12. P. 345–350.

28. Chooklin S. Pathogenic aspects of pulmonary complications in acute pancreatitis patients // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2009. № 8 (2). P. 203–209.

29. Organ microcirculatory disturbances in experimental acute pancreatitis: A role of nitric oxide / M. Doboos, S. Hac, L. Mionskowska, D. Dymeski // Physiol. Res. 2005. № 54 (4). P. 363–366.

30. Rittirsch D., Flierl M., Ward P. A. Harmful molecular mechanisms in sepsis // Nat.Rev. Immunol. 2008. № 8 (10). P. 776–778.

31. Dzharar R.R., Korymasov E.A., Gorbunov Ju.V. Korekcija sistemy gemostaza v lechenii rannej stadii ostrogo pankreatita // Novosti hirurgii. 2011. Т. 19, № 2. С. 43.

32. Machabeli M. S. Koagulopaticheskie sindromy. M.: Medicina, 1970. 304 s.

33. Sapozhnikov Ju.A. Rudik A.A., Vorob'ev M.V. Sostojanie sistemy gemostaza u bol'nyh ostrym pankreatitom // Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2008. № 4. С. 110–112.

34. Factor V Leiden mutation enhances fibrin formation and dissolution in vivo in a human endotoxemia model / E. El-

- mas, N. Suvajac, B. Jilma // *Blood*. 2010. Vol. 116, № 5. P. 113–116.
35. Manujlov A. M., Sin'kova O.A. Karakter narushenij gemostaza pri razlichnyh formah ostrogo pankreatita // *Vestnik intensivnoj terapii*. 2007. № 5. S. 167–168.
36. Sapozhnikov Ju.A., Rudik A.A., Vorob'ev M.V. Sravnenie sostojanija sistemy gemostaza na rannih stadijah ostrogo pankreatita i inyh ostryh vospalitel'nyh zabojevanij organov brjushnoj polosti // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2010. № 8. S. 95–98.
37. Tarabrin O.A., Shherbakov S. S., Gavrichenko D.G. Jepidural'naja anestezija kak metod korrekcii gemokoaguljacionnyh rasstrojstv u bol'nyh ostrym destruktivnym ankreotitom v sochetanii s vnutribryushnoj gipertenziej // *Diagnostika, lechenie i profilaktika trombozov i tromboembolij: mat-ly 1-j mezhdunar. konf.* / pod red. G.T. Kairova. Tomsk, 2011. S. 26–28.
38. Narushenija v sisteme gemostaza i principy ih korrekcii u bol'nyh s ostrym abdominal'noj hirurgicheskoj patologiej / A.I. Grican, G.V. Grican, A.P. Kolesnichenko, T.L. Odincova // *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2010. T. 7, № 2. S. 20–26.
39. Vlasov A.P., Anaskin S. G., Nikolaev E.A. Koaguljacionno-liticheskoe sostojanie pri ostrom pankreatite // *Fundamental'nye issledovanija*. 2012. № 8. S. 289–293.
40. Samigulina G.R., Spiridonova E.A., Markarov R.V. Izmenenija v sisteme gemostaza u bol'nyh umershih ot ostrogo pankreonekroza // *Chelovek i lekarstvo: tezis XVIII kongressa*. Moskva, 2011. S. 231.
41. Dzharar R.M. Osobennosti narushenij sistemy gemostaza u bol'nyh s ostrym tjazhelym pankreatitom // *Aspirantskij vestnik Povolzh'ja*. 2010. № 7–8. S. 166–170.
42. Kohsaki T., Nishimori I., Onishi S. Treatment of acute pancreatitis with protease inhibitor, H2 receptor antagonist and somatostatin analogue // *Nihon Rinsho*. 2004. № 62 (11). P. 2057–2062.
43. Racional'naja farmakoterapija neotlozhnyh sostojanij: ruk-vo dlja praktikujushhih vrachej / pod red. B.S. Briskina, A.L. Vertkina. M.: Littera, 2007. 648 s.
44. Zhang X.P., Li Z.J., Zhang J. Inflammatory mediators and microcirculatory disturbance in acute pancreatitis // *Hepatodiliary Pancreat. Dis. Int.* 2009. № 8 (4). P. 351–358.
45. Principles of intensive care in severe acute pancreatitis in 2008 / K. Darvas, J. Futy, I. Ckrus [et al.] // *Orv. Hetil.* 2008. № 149 (47). P. 2211–2220.
46. Abduljanov A. V., Farrahov A.Z., Borodin M.A. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie bol'nyh destruktivnym pankreatitom // *Prakticheskaja medicina*. 2010. № 8. S. 30–37.
47. Optimizacija taktiki lechenija bol'nyh total'no-subtotal'nym pankreonekrozom / I.E. Verhuleckij, O.V. Rozenko, G.G. Piljugin [i dr.] // *Ukrains'kij Zhurnal Hirurgii*. 2011. № 2 (11). S. 184–187.
48. Pikovskij D.L. Filosofija jekstrennoj hirurgii. M.: Triada-H, 2001. 224 s.