

- predominantly of signet ring cell carcinoma. Arch. Gynecol. Obstet. 2011; 283:1403–1406.
9. Davydov M.I., Axel E.M., red. Cancer statistics in Russia and CIS in 2007. Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer research center RAMS. 2009; 20(3): (Suppl. 1) 52—97 (in Russian).
 10. Dmitrenko A.P. Prognostic factors in treatment of signet ring gastric cancer: Diss. Rostov-na-Donu; 2004 (in Russian).
 11. Taghavi S., Jayarajan S.N., Davey A., Willis A.I. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. J. Clin. Oncol. 2012; 30(28): 3493—8.
 12. Gronnier C., Messenger M., Robb W.B. et al. Is the negative prognostic impact of signet ring cell histology maintained in early gastric adenocarcinoma? Surgery. 2013; 154(5): 1093–9.
 13. Grigoruk O.G., Lasarev A.F., Bogatyrev V.N. Differential cytological diagnostics pleurites. Barnaul: Altai, 2012: 122—4 (in Russian).
 14. Tot T. Cytokeratins 20 and 7 as biomarkers: usefulness in discriminating primary from metastatic adenocarcinoma. Eur. J. Cancer. 2002; 38 (6): 758—63.
 15. Terada T. An immunohistochemical study of primary signet-ring cell carcinoma of the stomach and colorectum: I. Cytokeratin profile in 42 cases. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2013; 6(4): 703—10.

Поступила 10.01.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.37-006.04-06:616.361-002.1+616.36-008.5]-07:616.151.4

Е.С. Казанцева¹, Ю.Н. Шойхет¹, А.П. Момот², С.Д. Фокеев¹

ОСОБЕННОСТИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И БЕЛОКСИНТЕТИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОГО ХОЛАНГИТА ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

¹ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038, г. Барнаул; ²Алтайский филиал ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, 656045, г. Барнаул

Проведено изучение коагуляционных свойств и белковообразовательных функций крови у больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой, острым холангитом.

Исследование проведено у 106 пациентов, кровь забирали при поступлении в клинику, а также на 3—5-е и 7—10-е сутки после оперативного лечения. Гемокоагуляционная активность изучалась по изменению активности факторов свертывания V и VII. Белковообразовательная функция печени определялась также по активности факторов свертывания V, VII и основных физиологических антикоагулянтов — антитромбина III и протеина C. Ведущей причиной снижения свертываемости крови явилось нарушение синтеза витамин K-зависимых факторов (на примере фактора VII) при умеренных изменениях со стороны фактора V, антитромбина III и протеина C.

Ключевые слова: гемостаз; рак поджелудочной железы; острый холангит, механическая желтуха.

COAGULATION AND PROTEIN-SYNTHETIC FUNCTIONS FEATURES OF LIVER DURING FORMATION OF ACUTE CHOLANGITIS INDUCED BY TUMOR OF PANCREATODUODENAL ZONE

E.S. Kazantseva¹, Yu.N. Shoikhet¹, A.P. Momot², S.D. Fokeev¹

¹The Altai State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation; ²Altai branch of Hematological Research Center², 656045, Barnaul, Russian Federation

The study of coagulation features and protein-synthetic function of blood in patients with cancer of pancreatoduodenal zone, complicated by mechanical jaundice and acute cholangitis was carried out. There are 106 patients included in this work, blood samples was taken at admission (day 1), 3-5 and 7-10 days after operation. Characteristic of hemocoagulation activity was studied by measuring the activity of coagulation factors V and VII. Protein-forming liver function was taken into account by measuring the activity of coagulation factors V and VII, as well as the main physiological anticoagulants — antithrombin III and protein C. The leading cause of blood coagulability reduction in examined patients was a disorder of the vitamin K — dependent factors synthesis (for example, factor VII) with the moderate changes of factor V, antithrombin III and protein C in the course of the disease.

Key words: hemostasis; pancreatic cancer; acute cholangitis; mechanical jaundice.

В последние десятилетия в экономически развитых странах отмечается рост частоты рака панкреатодуоденальной зоны, составивший в структуре злокачественных новообразований 7% [1, 2].

На 1-е место у больных со злокачественными новообразованиями панкреатодуоденальной зоны среди всех клинических признаков выходит механическая желту-

ха, которая встречается в 70—80% случаев [3, 4]. Она значительно ухудшает состояние пациентов, повышает риск развития печеночной и почечной недостаточности, тромбогеморрагического синдрома и холемического кровотечения, холангиогенных абсцессов печени, билиарного сепсиса, а также ряда других осложнений [5].

Значимость проблемы особенно актуальна из-за увеличения числа лиц с острым холангитом, который присоединяется к механической желтухе в 84% случаев [3, 5, 6], а также количества больных пожилого и старческого возраста, среди которых летальность составляет 50—75% [5]. Ранее выполненные исследования показали,

Для корреспонденции: Казанцева Елена Сергеевна — аспирант каф. факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. И.И. Неймарка; 656000, г. Барнаул, ул. Ленина, 40, e-mail: ktyf1984@yandex.ru

что острый холангит снижает функциональный резерв печени, а развивающийся при этом «цитологический синдром» приводит к распространенному некрозу печеночной паренхимы [3, 7, 8]. На этом фоне происходит недостаточное усвоение витамина К, проявляющееся нарушением синтеза К-зависимых про- и антикоагулянтов, и развитие интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, связанных с нарушением гемокоагуляции [9—12].

Следовательно, больные раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой и гнойным холангитом, нуждаются во взвешенной и обоснованной предоперационной подготовке, включающей в себя профилактику в раннем послеоперационном периоде кровотечений и синдрома полиорганной недостаточности.

Цель работы — изучить особенности свертывания крови и белоксинтетической функции печени у больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой.

Материал и методы

Проведено исследование системы гемостаза у 106 больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой (основная группа), находившихся на лечении в отделении хирургии КБУЗ «Городская больница № 5» Барнаула (клиническая база кафедры факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. И.И. Неймарка, ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет»).

Возраст больных варьировал от 41 года до 86 лет, средний возраст составил $62,7 \pm 4,7$ года. Мужчин было 65 (61,3%), женщин — 41 (38,7%). Основная группа разделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа — 68 больных с механической желтухой и 2-я — 38 больных, у которых механическая желтуха сочеталась с гнойным холангитом. При поступлении у всех обследованных пациентов была высокая концентрация билирубина, в среднем от 125,3 до 298,5 мкмоль/л.

Контрольную группу составил 31 практически здоровый пациент без клинических или инструментальных признаков каких-либо заболеваний, сопоставимый по полу и возрасту с обследованными пациентами.

У всех исследуемых больных для оценки системы гемостаза забиралась кровь из локтевой вены при поступлении, а также на 3—5-е и 7—10-е сутки после операции, у лиц контрольной группы — однократно. Определялись следующие параметры крови:

— активность факторов V и VII в плазме крови (Coagulation Factor V Deficient Plasma, Coagulation Factor VII Deficient Plasma, фирмы Siemens) с применением полуавтоматического коагулометра Start 4 (Stago);

— активность антитромбина III («ХромомТех-Анти-тромбин», фирмы «Технология-Стандарт») и протеина С в плазме крови (Berichrom Protein C, фирмы Siemens) с использованием автоматического коагулометра Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation);

Предоперационная подготовка включала: инфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитных нарушений и детоксикации, антибактериальную терапию (парентеральное введение антибиотиков цефалоспоринового ряда, аминогликозидов, фторхинолонов и метронидазола в различных комбинациях), а также спазмолитическую терапию в соответствии с имеющимися рекомендациями.

Выполняли следующие виды операций — наложение холецисто- и гепатикоюноанастомозов с межкишечным

соустьем по Брауну и на отключенной по Ру кишечной петле у 72 (67,9%) больных; гастропанкреатодуоденальную резекцию, наложение сквзного транспеченочного дренажа, наружное дренирование общего желчного протока по Керру, а также наложение холецистостомы у 34 (32,1%) пациентов.

Результаты и обсуждение

У больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой, показатели активности V фактора до и после операции по сравнению с данными контрольной группы не имели статистически значимых различий (табл. 1). На 3—5-е сутки после операции активность V фактора по сравнению с исходными данными возросла на 14,63% ($p < 0,02$).

У пациентов с механической желтухой без признаков холангита показатели активности V фактора не отличались от контрольных данных.

Присоединение острого холангита сопровождалось снижением активности V фактора по сравнению с данными контрольной группы до операции на 23,45% ($p < 0,05$), после операции на 3—5-е сутки — на 17,63% ($p < 0,01$), на 7—10-е сутки — на 19,59% ($p < 0,01$).

В подгруппе больных с острым холангитом по сравнению с подгруппой пациентов, у которых острый холангит не отмечен, различия показателей активности V фактора были статистически значимы со снижением их в подгруппе с острым холангитом до операции на 20,62% ($p < 0,05$), после операции на 3—5-е сутки — на 26,16% ($p < 0,01$), на 7—10-е сутки — на 29,59% ($p < 0,01$).

При исследовании активности фактора VII у больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой, по сравнению с контрольными данными установлено (табл. 2), что до и после операции у пациентов она была снижена: до операции на 74,82% ($p < 0,001$), на 3—5-е сутки после операции на 55,18% ($p < 0,001$), на 7—10-е сутки на 60,3% ($p < 0,001$). В динамике у больных механической желтухой на 3—5-е сутки после операции активность фактора VII возросла на 19,64% ($p < 0,001$) и оставалась на этом уровне на 7—10-е сутки после операции, превышая к этому сроку уровень активности до операции на 14,52% ($p < 0,001$).

У больных механической желтухой без признаков острого холангита показатели активности VII фактора были меньше контрольных данных до операции на 66,97% ($p < 0,001$), на 3—5-е сутки после операции на 51,22% ($p < 0,001$), на 7—10-е сутки — на 66,49% ($p < 0,001$). У этих больных активность фактора VII после операции вначале (на 3—5-е сутки) возросла на 15,75% ($p < 0,01$), а затем снизилась на 15,37% ($p < 0,01$).

У пациентов с острым холангитом показатели активности VII фактора до и после операции были ниже контрольных: до операции на 87,03% ($p < 0,001$), на 3—5-е сутки после операции на 64,67% ($p < 0,001$), а на 7—10-е сутки на 44,27% ($p < 0,001$). В динамике в этой группе больных активность VII фактора постепенно статистически значимо повышалась с 13,44 до 35,80 и до 56,20% ($p < 0,01$).

В подгруппах больных в зависимости от наличия острого холангита взаимоотношения уровня активности VII фактора в разные сроки были противоположными. До операции и на 3—5-е сутки после операции при присоединении острого холангита активность VII фактора была ниже до операции на 22,06% ($p < 0,01$), на 3—5-е сутки после операции на 13,45% ($p < 0,02$), а на 7—10-е сутки после операции выше на 22,22% ($p < 0,01$).

Активность протеина С (в %) у пациентов раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической

Таблица 1

Динамика активности V фактора (в %) у больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой ($X \pm m$)

Срок исследования	Контрольная группа (к) (n = 31)	Основная группа (о) (n = 106)	Подгруппа основной группы					
			1-я (n = 68)	2-я (n = 38)	$P_{к-о}$	P_{1-2}	$P_{1-к}$	$P_{2-к}$
При поступлении		90,08 ± 4,67	98,80 ± 5,37	78,18 ± 8,63	> 0,05	< 0,05	> 0,05	< 0,05
После операции:	101,63 ± 5,46							
3—5-е сутки		104,71 ± 3,51	110,16 ± 5,00	84,00 ± 2,59	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,01
7—10-е сутки		99,62 ± 4,03	111,63 ± 4,96	82,04 ± 4,86	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,01
$P_{1-(3-5)}$		< 0,02	> 0,05	> 0,05				
$P_{(3-5)-(7-10)}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05				
$P_{1-(7-10)}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05				

Таблица 2

Динамика активности VII фактора (в %) у больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой ($X \pm m$)

Срок исследования	Контрольная группа (к) (n = 31)	Основная группа (о) (n = 106)	Подгруппа основной группы					
			1-я (n = 68)	2-я (n = 38)	$P_{к-о}$	P_{1-2}	$P_{1-к}$	$P_{2-к}$
При поступлении		25,65 ± 3,12	33,50 ± 3,80	13,44 ± 4,93	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001
После операции:	100,47 ± 4,02							
3—5-е сутки		45,29 ± 2,82	49,25 ± 3,77	35,80 ± 3,83	< 0,001	< 0,02	< 0,001	< 0,001
7—10-е сутки		40,17 ± 3,18	33,98 ± 5,37	56,20 ± 5,17	< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001
$P_{1-(3-5)}$		< 0,001	< 0,01	< 0,001				
$P_{(3-5)-(7-10)}$		> 0,05	< 0,02	< 0,01				
$P_{1-(7-10)}$		< 0,001	> 0,05	< 0,001				

Таблица 3

Динамика активности протеина С (в %) у больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой ($X \pm m$)

Срок исследования	Контрольная группа (к) (n = 31)	Основная группа (о) (n = 106)	Подгруппа основной группы					
			1-я (n = 68)	2-я (n = 38)	$P_{к-о}$	P_{1-2}	$P_{1-к}$	$P_{2-к}$
При поступлении		108,15 ± 8,36	104,67 ± 10,61	118,60 ± 10,46	> 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05
После операции:	95,50 ± 4,20							
3—5-е сутки		99,22 ± 6,01	102,73 ± 7,11	93,71 ± 11,07	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
7—10-е сутки		106,13 ± 7,95	114,60 ± 9,11	89,2 ± 13,50	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
$P_{1-(3-5)}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05				
$P_{(3-5)-(7-10)}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05				
$P_{1-(7-10)}$		> 0,05	> 0,05	> 0,05				

Таблица 4

Динамика активности антитромбина III (в %), у больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой ($X \pm m$)

Срок исследования	Контрольная группа (к) (n = 31)	Основная группа (о) (n = 106)	Подгруппа основной группы					
			1-я (n = 68)	2-я (n = 38)	$P_{к-о}$	P_{1-2}	$P_{1-к}$	$P_{2-к}$
При поступлении		113,10 ± 1,82	110,28 ± 2,58	118,11 ± 1,88	< 0,001	< 0,02	< 0,001	< 0,001
После операции:	99,37 ± 1,78							
3—5-е сутки		104,14 ± 1,89	104,66 ± 2,48	103,22 ± 2,91	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
7—10-е сутки		102,50 ± 1,71	107,13 ± 2,07	94,32 ± 2,56	> 0,05	< 0,001	< 0,01	> 0,05
$P_{1-(3-5)}$		< 0,001	> 0,05	< 0,001				
$P_{(3-5)-10}$		> 0,05	> 0,05	< 0,05				
P_{1-10}		< 0,001	> 0,05	< 0,001				

желтухой, независимо от наличия острого холангита до и после операции статистически была такой же, как в контрольной группе (табл. 3). Аналогичная ситуация имела место у больных механической желтухой без признаков острого холангита. У пациентов с механической желтухой и острым холангитом до операции активность протеина С была выше контрольных данных на 13,10% ($p < 0,05$). В динамике ни в целом в основной группе, ни в подгруппах больных не отмечено статистически значимых изменений активности протеина С.

Активность антитромбина III у больных раком панкреатодуоденальной зоны, осложненным механической желтухой, превышала контрольные данные на 13,63% ($p < 0,001$); (табл. 4). После операции она находилась на уровне контрольных показателей. В динамике после операции на 3—5-е сутки она уменьшилась на 8,96% ($p < 0,001$) и оставалась на таком уровне на 7—10-е сутки после операции.

У пациентов с механической желтухой без признаков острого холангита активность антитромбина III до операции была выше контрольных данных на 10,91% ($p < 0,001$) и оставалась повышенной на 7—10-е сутки после операции на 7,8% ($p < 0,01$). В динамике в этой подгруппе изменения уровня активности антитромбина III были статистически незначимы.

У больных с механической желтухой без признаков острого холангита до операции активность антитромбина III была выше контрольных данных на 18,74% ($p < 0,001$). В динамике активность антитромбина III в этой подгруппе на протяжении периода наблюдения постепенно уменьшалась: 118,11 — 103,22 — 94,32% ($p < 0,05$).

При сравнении показателей активности антитромбина III между подгруппами пациентов в зависимости от наличия острого холангита отмечено, что до операции его активность была выше на 7,83% ($p < 0,02$) при наличии острого холангита, на 3—5-е сутки после операции ее уровень в подгруппах был одинаковым, а на 7—10-е сутки после операции она стала ниже при остром холангите на 12,81% ($p < 0,001$).

Заключение

У обследованных больных продукция гепатоцитами фактора V и физиологических антикоагулянтов (антитромбина III и протеина С) сказывалась на образовании полноценного и активного фактора VII, синтез которого происходит при участии витамина K. Полученные данные имеют клиническое значение, поскольку расшифровка механизмов гипокоагуляции при раке панкреатодуоденальной зоны, осложненном острым холангитом, позволяет разрабатывать новые пути корригирующей терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20 [3(77), прил. 1]: 158.
2. Greenlee R. T., Hill-Harmon M. B., Murray T. et al. Cancer statistics, 2001. Cancer J. Clin. 2001; 51(15): P. 36.
3. Ветшев П. С., Стойко Ю. М., Левчук А. Л. и др. Возможности современных методов диагностики и обоснование лечебной тактики при механической желтухе. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2008; 2: 24—32.
4. Гальперин Э. И., Котовский А.Е., Момунова О.Н. Оптимальный уровень общего билирубина перед выполнением окончательного этапа лечения при механической желтухе опухо-

5. Дусбоев А., Хайитов А. К. Особенности лечения острого холангита у пожилых больных. Анналы хирургической гепатологии. 2005; 10(2): 193—4.
6. Меджидов Р. Т., Хамидов М. А., Алиев М. А. и др. Хирургическая тактика при остром холангите. Анналы хирургической гепатологии. 2003; 8(2): 321.
7. Шойхет Я. Н., Момот А. П. О роли и взаимосвязи гемостатических и воспалительных реакций в формировании очагов гнойной деструкции органов и тканей. Проблемы клинической медицины. 2008; 16(4): 102—17.
8. Katsinelos P., Paroutoglou G., Beltsis A. et al. Recurrent cholangitis as the first manifestation of an intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. Rom. J. Gastroenterol. 2005; 14: 169—72.
9. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. 3-е изд. М.: Ньюдиамед, 2008.
10. Долгов В. В., Спиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.: Триада; 2005: 142—3.
11. Момот А. П. Патология гемостаза принципы и алгоритмы клиничко-лабораторной диагностики. СПб.; 2006.
12. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности: Монография. Момот А. П., Цывкина Л. П., Тараненко И. А. и др. / Под науч. ред. А. П. Момота. Барнаул: Издательство Алтайского государственного университета; 2011.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel E.M. Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2007. Vestnik RONTs im. N. N. Blochina RAMN. 2009; 20[3 (77), suppl 1] (in Russian).
2. Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al. Cancer statistics. 2001. Cancer J. Clin. 2001; 51(15): 36.
3. Vetshev P.S., Stoyko Yu.M., Levchuk A.L. et al. The possibilities of modern diagnostics and justification methods of medicine tactical aspects at mechanical jaundice. Mess. of surg. gastroenterology. 2008; 2: 24—32 (in Russian).
4. Galperin E.I., Kotovsky A.E., Momonova O.N. The optimum level of the general bilirubin before final treatment stage performance at mechanical jaundice of tumor etiology. Annals of surgical hepatology. 2011; 16(1): 45—51(in Russian).
5. Dusboev A., Hayitov A.K. Features of acute cholangitis treatment at elderly patients. Annals of surgical hepatology. 2005; 10(2): 193—4(in Russian).
6. Medzhidov R.T., Hamidov M.A., Aliev M.A. et al. Surgical tactics at acute cholangitis. Annals of surgical hepatology. 2003; 8(2): 321(in Russian).
7. Shoykhet Ya.N., Momot A.P. The role and interrelation of haemostatic and inflammatory reactions in purulent destruction centers of organs and tissues. Problems of clinical medicine. 2008; 16 (4): 102—17(in Russian).
8. Katsinelos P., Paroutoglou G., Beltsis A. et al. Recurrent cholangitis as the first manifestation of an intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. Rom. J. Gastroenterol. 2005; 14: 169—72.
9. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy hemostasis violations. Edition 3rd. M.: Newdiamed; 2008 (in Russian).
10. Dolgov V.V., Spirin P.V. The laboratory diagnostics of hemostasis violations. M.: Triad, 2005: 142—3 (in Russian).
11. Momot A.P. Pathology of hemostasis principles and algorithms of clinico-laboratory diagnostics. SPb.; 2006 (in Russian).
12. Momot A.P., Tsyvkina L.P., Taranenko I.A. etc. The modern reveal methods of thrombosis conditions: monograph / under scientific edition of A.P. Momot. Barnaul: Publishing house of the Altai state university; 2011(in Russian).

Поступила 27.11.13