

РОЛЬ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

*Кафедра хирургии № 2 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета,
ФГУ Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии Росздрава, г. Краснодар*

Лечение больных острым некротическим панкреатитом по-прежнему остается актуальной проблемой urgentной хирургии. Из общего числа пациентов хирургических стационаров частота больных с данной патологией составляет 5–10% и продолжает увеличиваться [3]. Многие авторы констатируют неуклонно возрастающую заболеваемость острым панкреатитом (ОП), увеличение доли некротических форм и стабильно высокую летальность [1].

Течение ОП многовариантно и часто трудно предсказуемо. Оно может быть абортным, медленно прогрессирующим, быстро прогрессирующим или молниеносным, когда до развития критического состояния и смерти больного проходит менее суток [5]. Часто результаты обследования пациента при поступлении в стационар не позволяют правильно оценить вариант течения некротического панкреатита. Связано это не с ошибками в диагностике и интерпретации результатов, а с особенностями развития болезни. Нередко общее состояние больного при поступлении в стационар не соответствует имеющейся в дальнейшем степени тяжести течения ОП. Даже при достаточно тяжелом исходном состоянии пациента возможен вариант течения некротического панкреатита с развитием нетяжелых

асептических осложнений и быстрым выздоровлением. И, наоборот, удовлетворительное состояние при поступлении не гарантирует от прогрессирующего тяжелого течения некротического панкреатита с развитием гнойных осложнений и летальным исходом. Результаты инструментальных исследований также не всегда дают возможность правильно оценить тяжесть клинического течения ОП в его ранние сроки. Нередко картина инструментального обследования при поступлении соответствует изменениям, характерным для острого отека панкреатита, а уже через 1–2 сут. выявляются деструктивные изменения поджелудочной железы и/или забрюшинного пространства, ферментативный перитонит и пр.

Патогенез прогрессирования острого панкреатита и его трансформации в деструктивную форму включает в себя следующие механизмы: прямое поражение панкреатоцитов под действием активных ферментов; ишемия паренхимы железы в результате отека, вызванного экссудацией в интерстиций органа; венозные и артериальные микротромбозы питающих железу сосудов из-за расстройств системы гемостаза и глубоких расстройств микроциркуляции [4]. Несмотря на доказанную патогенетическую значимость гемостазиологических нарушений

Таблица 1

Гемостазиологические параметры при поступлении у больных с отеком панкреатитом (медиана [персентили 0,25–0,75])

Параметры	Норма	Полученные значения	
		Группа 1	Группа 2
АЧТВ (сек).	32–42	34,5 (28,7–39,5)	29,5 (24,7–32,2)
МНО	0,85–1,15	1,10 (0,97–1,15)	1,05 (0,95–1,35)
Тромбоциты (тыс./мкл)	160–360	220,6 (185,8–265,7)	204,8 (184,3–268,8)
Фибриноген (г/л)	2–4	4,4 (2,9–5,8)	5,2 (4,1–6,2)
РФМК (мг/100 мл)	До 4	7,1 (4,6–9,3)	9,2 (6,3–11,7)*
Антитромбин III (%)	80–120	92,5 (76,8–112,6)	75,2 (60,7–87,5)*
ПДФ (мг/мл)	5–10	9,3 (7,2–14,7)	8,6 (7,5–12,5)
Д-димеры (мг/мл)	До 0,25	0,22 (0,15–0,31)	0,27 (0,21–0,36)
КА ЭлКоГ (у. е.)	12,1–16,0	15,9 (13,8–18,4)	18,5 (16,1–21,8)
ФП ЭлКоГ (у. е.)	0,7–1,1	0,6 (0,4–0,9)	0,4 (0,2–0,8)
Ао ЭлКоГ (у. е.)	0,2–0,4	0,4 (0,1–0,7)	0,2 (0,0–0,4)*

* – $p < 0,05$ между группами на основании на основании критерия Крускала-Уоллиса

**Статистические методы прогнозирования риска
прогрессирования панкреатита при различных нарушениях гемостаза
(95%-ный доверительный интервал)**

Вид нарушения гемостаза	Относительный риск прогрессирования панкреатита (раз)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Отношение вероятности положит. теста (LR+)
Повышение уровня РФМК (более 8 мг/100 мл)	3,2	76,9	76,2	3,2
Дефицит антитромбина III (ниже 70%)	6,2	84,6	85,7	5,9
Плотный сгусток по ЭлКоГ (Ао < 0,2 у. е.)	2,5	69,2	66,6	2,1

в развитии деструктивного панкреатита, в литературе не отражена в должной мере и поэтому не имеет рутинного клинического применения гемостазкорректирующая терапия при остром панкреатите.

Цель: оценить у больных с отечным панкреатитом характер гемостазиологических нарушений и их роль в прогрессировании панкреатита.

Материалы и методы

В ходе ретроспективного анализа было оценено состояние системы гемостаза на момент поступления у 34 пациентов с отечным панкреатитом. Оценивались следующие параметры системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), количество тромбоцитов, уровень фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), продукты деградации фибрина/фибриногена (ПДФ), уровень Д-димера и антитромбина III. Из параметров электрокоагулограммы (ЭлКоГ) анализировались: коагуляционная активность (КА), фибринолитический потенциал (ФП) и интегральный показатель – плотность образующегося сгустка (Ао).

Анализируемые пациенты были разделены на две группы: группа 1 (n=21) – больные, у которых панкреатит имел абортный характер; группа 2 (n=13) – пациенты с трансформацией отечного панкреатита в деструктивные формы. Используя статистические методы, показали взаимосвязь различных нарушений гемостаза с прогрессированием острого панкреатита.

Результаты и их обсуждение

Для больных с острым панкреатитом была характерна активация коагуляционного звена гемостаза, которая проявлялась повышением уровня РФМК, Д-димеров, укорочением АЧТВ, увеличением КА по данным электрокоагулограммы. Значения ПДФ при этом оставались, как правило, в пределах нормы, а снижение ФП на фоне формирования плотного сгустка по данным электрокоагулограммы свидетельствовало об угнетении фибринолиза (табл. 1).

Указанные изменения системы гемостаза характерны для коагуляционного варианта лабораторного ДВС-синдрома [2]. Как уже говорилось, расстройства

гемостаза являются составляющей частью патогенеза острого панкреатита. Циркуляция в кровотоке повышенного количества тромбина приводит к нарушению микроциркуляции и сосудистой проницаемости в очаге поражения, способствуя тем самым прогрессированию заболевания. Имеется риск возникновения как тромботических, так и геморрагических осложнений.

У больных 2-й группы (с прогрессированием острого панкреатита) расстройства гемостаза были выражены в большей степени по сравнению с пациентами 1-й группы, имевшими абортный характер течения панкреатита (табл. 1). Наиболее достоверными были отличия между группами в значениях РФМК, антитромбина III и плотности образующегося сгустка.

Используя статистические методы, вычислили относительный риск прогрессирования панкреатита, связанный с различными нарушениями гемостаза (табл. 2). Отношение вероятности положительного теста (LR+) – статистический параметр, вычисляемый на основании значений чувствительности и специфичности изучаемых признаков и позволяющий количественно оценить вероятность наличия того или иного признака (в данном случае – прогрессирования панкреатита). Величина LR+ менее 3,0 указывает на низкую вероятность исследуемого признака, от 3,0 до 10,0 – на среднюю вероятность, а величина LR+ более 10,0 – на высокую вероятность. Суммирование значений LR+ исследуемых прогностических признаков позволяет оценить степень риска прогрессирования панкреатита.

Судя по полученным данным, выраженное повышение уровня РФМК увеличивает риск прогрессирования острого панкреатита в 3,2 раза, наличие плотного сгустка по данным электрокоагулограммы – в 2,5 раза, а дефицит антитромбина III – в 6,2 раза. Суммирование значений LR+ исследуемых признаков позволяет утверждать, что одновременное выявление всех трех исследуемых нарушений гемостаза свидетельствует о высокой вероятности трансформации отечного панкреатита в деструктивный панкреатит.

Высокая прогностическая значимость дефицита антитромбина III в прогрессировании острого панкреатита указывает на большую роль антикоагулянтной системы в предупреждении деструктивных процессов поджелудочной железы. Возможно, наследственный

дефицит антитромбина III (распространенность которого в общей популяции, по данным литературы, составляет 0,01–0,02%) является одним из факторов, способствующих развитию деструктивного панкреатита под влиянием инициирующего фактора. В нашей практике было два пациента, поступавших неоднократно в стационар с диагнозом «острый панкреатит» и имевших исходно низкий уровень антитромбина III. Трансформация отекающего панкреатита в деструктивные формы у них происходила очень быстро. Для подтверждения данной гипотезы необходимо проведение масштабного клинического исследования. Но в любом случае выявленный дефицит антитромбина III должен корректироваться с помощью свежзамороженной плазмы или рекомбинантного препарата антитромбина (наиболее эффективный и безопасный способ коррекции).

Выявленная гиперкоагуляция у больных с острым панкреатитом и ее доказанная значимость в прогрессировании патологического процесса являются бесспорным подтверждением необходимости проведения антикоагулянтной терапии у данной категории пациентов. Препаратами выбора в данном случае являются низкомолекулярные гепарины (НМГ), в частности, эноксапарин (по 40–80 мг/к 1 раз в сутки), обладающий профибринолитической активностью в большей степени, чем другие НМГ. Помимо антикоагуляции коррекция коагулопатии должна обязательно включать умеренную гемодилюцию. Использование антикоагулянтов у больных с начальными проявлениями острого панкреатита должно стать, на наш взгляд, стандартом ведения данных пациентов, точно также как стало в свое время стандартом применение антикоагулянтов при остром инфаркте миокарда или ишемическом инсульте.

Поступила 28.02.2008

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич С. З., Гельфанд Б. Р., Орлов Б. Б., Цыденжапов Е. Ц. Деструктивный панкреатит: современное состояние проблемы // Вестн. хир. 2000. Т. 159, № 2. С. 116–123.

2. Заболотских И. Б., Синьков С. В., Мануйлов А. М. Протокол диагностики и лечения синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания // Вестник интенсивной терапии. 2004. № 5. С. 201–204.

3. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения // Проект 9-го Всерос. съезда хирургов. Волгоград, 20–22 сент. 2000 г. // Consilium medicum. 2000. Т. 3, № 6. С. 1–15.

4. Толстой А. Д., Панов В. П., Захарова Е. В., Бекбауов С. А. Шок при остром панкреатите. СПб: изд-во «Скиф», 2004. 64 с.

5. Филин В. И., Костюченко А. Л. Неотложная панкреатология: Справочник для врачей. СПб: Питер, 1994. С. 32–33.

**A. M. MANUYLOV,
O. A. SINKOVA, S. V. SINKOV**

THE ROLE OF THE HEMOSTASIS DISORDERS IN PATHOGENESIS OF ACUTE PANCREATITIS PROGRESSION

For patients with initial signs of an acute pancreatitis activation of coagulation part of a hemostasis on a background of fibrinolysis depression is characteristic. At patients with progressing an acute pancreatitis of disorders of a hemostasis have been expressed in a greater degree in comparison with the patients, had abortive character of a pancreatitis course. Increase of level SF increases risk of progressing of an acute pancreatitis in 3,2 times, presence of a dense clot according to electrocoagulogramme — in 2,5 times, and deficiency of antithrombin III — in 6,2 times. The combination of all three in patient attributes testifies to high probability of transformation oedematoid pancreatitis in a destructive pancreatitis. Use of anticoagulants at patients with initial signs of an acute pancreatitis should become the standard of management in these patients.

Key words: acute pancreatitis, system of a hemostasis, anticoagulant therapy.

**A. A. НАУМОВ, А. М. МАНУЙЛОВ, П. А. ОЖУГ,
В. Ф. ДАНИЧКИН, А. В. ГУРТОВОЙ, Е. А. БОЛДОВСКАЯ**

ВОЗМОЖНОСТИ МАЛОИНВАЗИВНОЙ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Кафедра хирургии № 2 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета

Введение

В последние годы актуальность проблемы острого панкреатита (ОП) не только не снизилась, но и значительно обострилась. При значительной вариабельности цифр (5–85%) общей летальности от этого заболевания уровень диагностики и тактики лечения ОП еще далек от совершенства. По литературным данным [3, 4], до сих пор в официальных отчетах в группе пациентов с ОП не выделяется подгруппа тяжелого, деструк-

тивного панкреатита (ОДП), в основе которого лежит массивный панкреонекроз. Без учета долевого числа панкреонекрозов нельзя говорить о прогрессе или, наоборот, об ухудшении результатов лечения ОП, основываясь лишь на значении показателя его общей летальности. С другой стороны, нерешенной проблемой продолжает оставаться парапанкреатит, выступающий в качестве самостоятельного источника интоксикации и причины летальных исходов при развитии у пациентов