

Ю.А. Сапожников, А.А. Рудик, М.В. Воробьев

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Нарушения в системе гемостаза у больных с острым панкреатитом (ОП) заслуженно вызывают интерес исследователей и практических врачей. Этой теме посвящено немало количество публикаций как в отечественных, так и в зарубежных источниках. Авторами рассматривается участие различных факторов гемостаза в патогенезе ОП, используются различные модели клинических исследований или экспериментального ОП. Данный обзор — попытка обобщить наиболее важные и интересные факты по данному вопросу.

Впервые о нарушениях в системе гемостаза при ОП в доступной нам литературе упоминается в монографии К. Раби [9] в 1974 г. Автор ссылается на исследования Levy и Vairel, а также на собственные данные, считая, что наличие сгустков в капиллярах и малых сосудах, связь между инфарктом миокарда и поражением поджелудочной железы (ПЖ) дают представление о роли, которую может играть в патогенезе этого заболевания изначальная либо вызванная шоком внутрисосудистая коагуляция.

В 1978 г. появляется работа В.И. Филина и соавт. [10]. Анализу подверглись тромбгеморрагические осложнения 4800 больных ОП и холецистопанкреатитом, лечившихся в НИИ скорой помощи им. Джанелидзе (НИИСП). Результаты сравнивались с материалами 1959-1977 гг., в которых представлен анализ 857 историй болезни больных, умерших от ОП и острого холецистопанкреатита в стационарах Ленинграда. Среди тромбгеморрагических осложнений ОП авторы выделяли кровотечения, кровоизлияния (вне ПЖ), внутриорганные тромбозы (вне ПЖ), тромбоз сосудов ПЖ, тромбоз крупных сосудов брюшной полости и забрюшинного пространства, инфаркты органов брюшной полости и забрюшинного пространства, инфаркт миокарда, инфаркт легкого, ТЭЛА и ее ветвей, ОНМК, прочие тромбозы. Авторы указывают на тот факт, что кровотечения и тромбозы не могут считаться редкими осложнениями острого панкреатита. Лишь профузные кровотечения они наблюдали у 1,1-7,8% больных. При этом отмечалось, что частота тромботических осложнений изучалась только по секционным данным в связи с трудностями их прижизненной диагностики. Приводились материалы НИИСП, согласно которым различные тромбгеморрагические осложнения отмечены у 3,7% всех больных и у 32,5% в группе умерших, причем с учетом результатов гистологического исследования эта цифра возрастает до 86,5%. По тем же данным тромботические осложнения отмечены среди больных в 4%, а среди умерших — в 21% случаев. При экспериментальном остром геморрагическом панкреатите уже в первые минуты заболевания отмечалась активация системы свертывания крови и фибринолиза. Дальнейшее развитие острого панкреонекроза сопровождалось не связанной с повышением фибринолитической активности гипокоагуляцией, которая наступает вслед за гиперкоагуляцией

Ключевые слова: панкреатит, гемостаз.**Key words:** pancreatitis, homeostasis.

и обусловлена коагулопатией потребления. Указывалось также, что наряду с факторами свертывания в период формирования некроза в поджелудочной железе потребляются и тромбоциты, число которых снижалось до 100-170 тыс. в 1 мм³.

В дальнейшем исследователи стали акцентировать свое внимание на отдельных звеньях гемостаза. Наибольшее количество публикаций касается тромбоцитарного звена, при этом изучению подвергались как количественные изменения тромбоцитов, так и функциональные нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Так, в 2000 г. М.А. Осадчук с соавт. [8] опубликовали результаты исследования, посвященного антиагрегантной активности сосудистой стенки и ультразвуковой картине ПЖ в динамике развития хронического алкогольного панкреатита у 69 больных. Анализ представленных данных показал, что после 6 лет заболевания агрегационная активность тромбоцитов начинает прогрессивно нарастать. Было выявлено статистически значимое повышение функциональной активности тромбоцитов при снижении антиагрегационной активности сосудистой стенки после 11 лет болезни, что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении баланса между образованием простагличина, простагличиноподобных веществ сосудистой стенки и тромбосана А кровяными пластинками, чем определяется склонность к тромбообразованию.

В 2001 г. L. Kerekes с коллегами [15] изучали гемостазиологические изменения, антиоксидантную активность крови и уровень панкреатических ферментов у больных с острым и хроническим панкреатитом на 1; 3 и 7 дн. после поступления в клинику, при этом методом проточной цитометрии определялись уровень маркера гиперфункции тромбоцитов CD62, а также общее число лейкоцитов и тромбоцитов. Был сделан вывод об имеющейся связи уровня измеряемых параметров со степенью воспалительного процесса в поджелудочной железе, а также с процессами защиты организма от свободных радикалов.

В 2003 г. Б.С. Брискин с соавт. [1], изучая возможности коррекции нарушений гемостаза (в том числе ДВС-синдрома) путем воздействия различных миллиметровых волн у больных с острыми деструктивными заболеваниями органов брюшной полости (в том числе и с острым деструктивным панкреатитом), сообщают о повышении у таких больных содержания тромбоцитов с нормальной или повышенной агрегационной способностью.

С 2004 г. появляются несколько сообщений К. Mimidis, V. Papadopoulos et al. (2004-2007 гг.) о проведении ряда исследований, посвященных изменениям тромбоцитов у больных ОП. В [18] авторы описали группу из 54 пациентов с ОП. Тяжесть заболевания оценивалась по шка-

ле Apache II. В начале заболевания и в стадии ремиссии методом проточной цитометрии определялись общее количество тромбоцитов, их средний объем, относительное количество активированных тромбоцитов, относительное количество крупных тромбоцитов и широта распределения тромбоцитов по объему. Были сделаны выводы о непосредственном участии тромбоцитов в системном воспалительном процессе, который ведет к их потреблению, компенсируемому немедленным ответом костного мозга. В [17] сообщается о выявлении статистически достоверных различий в агрегации и адгезии тромбоцитов между группами здоровых и больных среднетяжелым ОП. Позднее (в 2007 г.) те же авторы [14], рассматривая местные и системные проявления гемостатических нарушений в течении острого панкреатита, делают вывод об имеющихся нарушениях коагуляции при ОП и связи этих нарушений с тяжестью заболевания. Указывается также, что роль тромбоцитов крови в нарушении гемостаза при ОП хотя и изучается, остается неясной.

В 2006 г. появляется обзор L.R. Liu и S.H. Xia [16], посвященный роли тромбоцит-активирующего фактора (ТАФ) в патогенезе ОП. В обзоре указывается, что этот биоактивный фосфолипид является медиатором таких разнообразных процессов, как заживление ран, воспаление, регенерация тканей, апоптоз, воспроизводство клеток и гиперчувствительность замедленного типа. Констатируется тот факт, что множество экспериментальных панкреатитов и клинических исследований указывают на критическую роль ТАФ в патогенезе ОП. Высказано предположение, что использование при лечении ОП антагонистов рецепторов ТАФ может значительно уменьшить местные и системные события, происходящие при ОП.

Наконец, Т. Hackert с соавт. [13] в 2007 г. сообщают об исследовании, посвященном изучению функциональной активности тромбоцитов и их взаимодействию с сосудистой стенкой при остром экспериментальном панкреатите, вызывавшемся церулином и гликодиоксихолиновой кислотой. Прижизненная микроскопия показала значительно большее взаимодействие эндотелия с тромбоцитами, уменьшение скорости эритроцитов и увеличение адгезии лейкоцитов у животных с ОП по сравнению с животными контрольной группы. Уровень тромбксана был значительно увеличен у всех животных с ОП и коррелировал со степенью активации тромбоцитов и тяжестью ОП. Тяжелый ОП характеризовался устойчивой адгезией с последующими активацией коагуляции и нарушением перфузии.

Особый интерес представляет экспериментальное исследование сотрудников West China Hospital [12], посвященное изучению изменений экспрессии молекул тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии 1 (в англоязычной литературе PECAM-1 — то же, что CD31 — *прим. авт.*) на полиморфно-ядерных лейкоцитах (ПЯЛ) в периферическом и панкреатическом капиллярном кровообращении у крыс с острым отечным панкреатитом (ООП). Экспрессия PECAM-1 на ПЯЛ не показала существенного различия между панкреатическим капиллярным и периферическим кровообращением на 2 и 4 ч ООП. Было установлено, что между 4 и 8 ч ООП экспрессия PECAM-1 в периферическом кровообращении усиливается, в то время как в панкреатическом капиллярном кровообращении она снижается. Через 8 ч развития ООП экспрессия

PECAM-1 существенно отличалась между панкреатическим капиллярным и периферическим кровообращением ($p < 0,05$). Был сделан вывод о разнонаправленности изменений экспрессии PECAM-1 на ПЯЛ между панкреатическим капиллярным и периферическим кровообращением при ООП.

Значительно меньшее количество работ посвящено изучению коагуляционного звена гемостаза. Б.С. Брискин с соавт. [1-5] помимо описанных выше характеристик тромбоцитарного гемостаза довольно подробно рассматривали изменения в коагуляционном звене у больных ОП. Указанные авторами динамические изменения показателей гемостаза выявляют признаки развивающегося у больных ДВС-синдрома: диагностированная в 1-3 сут гиперкоагуляция к 14 дн. заболевания сменяется гипокоагуляцией с признаками коагулопатии потребления и истощения антикоагулянтных и фибринолитических механизмов.

Довольно широко рассмотрены расстройства коагуляционного гемостаза у больных ОП в клиническом исследовании D. Radenkovic с соавт. [19]. Авторы оценивали гемостатические расстройства у пациентов, получавших хирургическое лечение по поводу тяжелого панкреонекроза. Выполнялись последовательные измерения параметров коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза: ПВ, АЧТВ, фибриногена, АТ III, протеина С, ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), d-димера, α_2 -антиплазмина и плазминогена на 1, 3, 5, 7, 10 и 14 сут после начала лечения. Погибшие пациенты имели значительно более низкие уровни активности протеина С и АТ III, а также более высокие концентрации d-димера и ИАП-1, чем те же показатели у выживших пациентов, что трактовалось как истощение системы фибринолиза и ингибиторов гемокоагуляции у пациентов с летальным исходом тяжелого панкреонекроза. Другие исследованные параметры не выявили существенных различий между сравниваемыми группами.

Л.В. Молчанова с соавт. [6] исследовали плазму крови 17 больных панкреатитом в динамике в течение 2 мес. постреанимационного периода. Выявлено достоверное различие АВР в день поступления в РАО у выживших (I группа) и погибших (II группа) больных, причем в I группе впоследствии наблюдалось укорочение этого времени, а во II группе оно сохранялось в пределах нормы. Аналогичные фазные изменения выявлены в уровне РФМК, который с первых дней в несколько раз повышен в обеих группах, причем выявлено увеличение этого показателя к 20 дн. в группе поправившихся больных, а в группе погибших этот показатель стал снижаться. Такой результат трактуется как ложноположительный, объясняя этот факт тем, что тест РФМК определяет, скорее, продукты деградации фибрина плазмином, а не образование фибрин-мономера вследствие действия тромбина. По результатам проведенной работы авторы делают вывод о разнонаправленном характере изменения реакций свертывания крови и фибринолиза на этапах лечения больных с гнойным панкреонекрозом у выживших и умерших больных, отмечается характерное для благоприятного исхода снижение концентрации фибриногена в плазме крови до 2,6-2,8 г/л на 21-23 сут.

Наконец, в работе Т.В. Ниловой и З.Д. Кондрашовой [7] опубликованы результаты исследования содержания

фибриногена в сыворотке крови, состояния системы гемостаза и оксидантной активности церулоплазмينا у 80 пациентов с хроническим панкреатитом различной этиологии. В описанном исследовании присутствие церулоплазмينا определялось по наличию парафенилиндиаминооксидазы. Было показано, что в острой стадии заболевания оксидантная активность церулоплазмينا увеличивается в зависимости от тяжести заболевания, ее продолжительности и от наличия осложнений. Увеличение антиоксидантной активности белка сопровождалось гиперкоагуляцией и увеличением содержания фибриногена.

Следует отметить, что лишь в трех публикациях [6, 10, 19] рассматриваются проблемы фибринолиза у больных ОП. К сказанному выше о работах [10, 19] можно лишь добавить, что Л.В. Молчанова с соавт. [6] выявили достоверные различия между группами по времени Хагеман-зависимого фибринолиза в первые сутки наблюдения (в обеих группах оно значительно увеличено), что трактовалось как следствие коагулопатии потребления и недостаточности XII фактора свертывания крови. Выявлены достоверные межгрупповые различия и в фибринолитической активности цельной крови на 28 сут болезни.

В обзоре Т. Fujii и А. Nakao [11] (помимо описанных выше работ [1-5, 10]) ДВС-синдром рассматривается как один из возможных исходов коагуляционно-фибринолитических отклонений при ОП.

Анализ приведенных источников показывает, что количество исследований, узконаправленно посвященных нарушениям системы гемостаза у больных ОП, невелико. Большинство имеющихся публикаций касаются нарушений гемостаза при осложненном ОП, когда наступают различные системные нарушения, в том числе и гемостазиологические, с развитием ДВС-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности. Наибольший интерес у исследователей при изучении данного вопроса вызывают нарушения функции тромбоцитов, в то время как другие звенья гемостаза освещены недостаточно. Результаты исследований показывают, что изменения в системе гемостаза при ОП направлены в сторону ее активации, в то время как антигемостатическая активность возникает на поздних стадиях развития ОП и связывается авторами с развитием ДВС-синдрома. Многими авторами признается наличие причинно-следственной связи между нарушениями гемостаза и развитием ОП, однако направленность

этой связи до сих пор не может считаться однозначно определенной.

Л и т е р а т у р а

1. Брискин Б.С., Букатко В.Н. // Хирургия. 2003. №11. С. 20-25.
2. Брискин Б.С., Ефанов О.И., Букатко В.Н. и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2002. №5. С. 13-16.
3. Брискин Б.С., Букатко В.Н., Родштат И.В. и др. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2002. №5-6. С. 3-8.
4. Брискин Б.С., Панченков Н.Р., Букатко В.Н. // Проблемы гематологии. 2002. №4. С. 49-52.
5. Брискин Б.С., Эктов П.В., Клименко Ю.Ф. // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2003. №6. С. 3-9.
6. Молчанова Л.В., Чернышева Г.Г., Гридчик И.Е. // Анестезиология и реаниматология. 2004. №6. С. 23-26.
7. Нилова Т.В., Кондрашова З.Д. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2003. № 4. С. 51-53.
8. Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кашкина Е.И. // Клиническая медицина. 2000. №4. С. 22-24.
9. Раби К. Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. М.: Медицина, 1974. 239 с.
10. Филин В.И., Краснорогов В.Б., Сувальская Л.А. и др. // Вестник хирургии. 1978. №12. С. 15-22.
11. Fujii T., Nakao A. // Nippon Rinsho. 2004. Vol. 62, №11. P. 2005-2007.
12. Gao H.K., Zhou Z.G., Chen Y.Q. et al. // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2003. Vol. 2, №3. P. 463-466.
13. Hackert T., Pfeil D., Hartwig W. et al. // J Gastrointest Surg. 2007. Vol. 11, №4. P. 439-444.
14. Kakafika A., Papadopoulos V., Mimidis K. et al. // Pancreas. 2007. Vol. 34, №1. P. 15-20.
15. Kerekes L., Arkossy P., Altorjay I. et al. // Hepatogastroenterology. 2001. Vol. 48, №42. P. 1746-1749.
16. Liu L.R., Xia S.H. // World J Gastroenterol. 2006. Vol. 12, №4. P. 539-545.
17. Mimidis K., Papadopoulos V., Kartasis Z. et al. // JOP. 2004. Vol. 5, №3. P. 132-137.
18. Mimidis K., Papadopoulos V., Kotsianidis J. et al. // Pancreatology. 2004. Vol.4, №1. P. 22-27.
19. Radenkovic D., Bajec D., Karamarkovic A. et al. // Pancreas. 2004. Vol. 29, №2. P. 152-156.

