

СОСТОЯНИЕ ГУМОРАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА НАЧАЛЬНЫХ ЭТАПАХ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Власов А.П.¹, Кормишкин А.Е.¹, Рубцов О.Ю.¹, Полозова Э.И.¹, Болотских В.А.¹, Муратова Т.А.¹

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевикская, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

В работе представлены результаты клинического исследования 43 больных острым панкреатитом. Проведена оценка состояния гуморального компонента системы гемостаза на начальных этапах острого панкреатита. Клинико-лабораторные исследования показали, что при остром потенциально тяжелом панкреатите на ранних сроках (до 7 суток) возникает гиперкоагулемия, снижение антикоагулянтной активности, некоторая активизация фибринолиза, что не исключает развитие у больных пред- и тромботического состояния крови. Истощение запаса антикоагулянтов, вероятно, обусловлено расходом на инактивацию факторов свертывания крови при гиперкоагулемии. Проведенная терапия у больных острым панкреатитом на начальных этапах существенно не корригирует изменения в системе гемостаза. Этот факт позволяет предположить, что рекомендуемая традиционная терапия заболевания в большинстве случаев проводится без учета функциональных резервов системы гемостаза и тем самым значительно снижается ее эффективность. Поэтому сохраняется необходимость своевременной и полноценной коррекции состояния гемокоагуляционной системы при остром панкреатите на начальных этапах, что позволит влиять на один из значимых триггерных механизмов этой тяжелой патологии.

Ключевые слова: панкреатит, гемостаз, гиперкоагулемия, фибринолиз.

THE STATE OF THE HUMORAL COMPONENT OF THE HEMOSTATIC SYSTEM IN THE INITIAL STAGES OF ACUTE PANCREATITIS

Vlasov A.P.¹, Kormishkin A.E.¹, Rubtsov O.Y.¹, Polozova E.I.¹, Bolotskih V.A.¹, Muratova T.A.¹

¹Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshevistskaya, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

The paper presents the results of a clinical study of 43 patients with acute pancreatitis. The evaluation of the state of humoral components of the hemostatic system in the early stages of acute pancreatitis. Clinical and laboratory studies have shown that the potential for acute severe pancreatitis in the early stages (up to 7 days) there giperkoagulemiya, reduced anticoagulant activity, some activation of fibrinolysis, which does not preclude the development in patients pre- and thrombotic state levels. Depletion of anticoagulants, probably due to consumption of inactivation of clotting factors in the giperkoagulemii. Initiating therapy in patients with acute pancreatitis in the early stages were not significantly corrects changes in the hemostatic system. This fact suggests that the recommended conventional therapy of disease in most cases carried out without functional reserve of hemostasis and thus greatly reduce its effectiveness. Hence, there remains the need for timely and full correction of hemocoagulation system in acute pancreatitis in the early stages, which will affect one of the most important trigger mechanisms of this severe disease.

Keywords: pancreatitis, hemostasis, hypercoagulable, fibrinolysis.

Современные литературные данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости острым панкреатитом (от 47 до 238 на 1 млн. населения в год) с тенденцией к увеличению в структуре заболеваемости его тяжелых форм [1, 5]. Этот контингент больных составляет 5-13% от общего числа пациентов хирургического профиля, из которых у 5-16% развиваются гнойно-некротические поражения [2, 8].

Несмотря на совершенствование хирургических технологий и методов борьбы с эндогенной интоксикацией, антибактериальной терапии, летальность при деструктивных

формах острого панкреатита остается высокой, достигая 30%, а при тотальном поражении органа – 70-80% [4].

Патогенетические механизмы острого панкреатита активно обсуждаются в современной литературе. Однако до настоящего времени одним из недостаточно изученных патогенетических механизмов острого панкреатита являются изменения со стороны системы гемостаза [6, 7]. Отметим важную роль такого рода нарушений на самых ранних этапах патологии, поскольку они во многом участвуют в формировании каскада патофизиологических реакций, приводящих к необратимым патологическим явлениям в поджелудочной железе.

Цель работы: Изучить состояние гуморального компонента системы гемостаза на начальных этапах острого панкреатита.

Материалы и методы исследования

Проведено клинико-лабораторное исследование 43 больных острым панкреатитом. При поступлении пациентов в хирургическую клинику проводили рутинные клинические, лабораторные и инструментальные исследования (ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки, рентгенография брюшной полости, электрокардиография). Критерии отбора пациентов для исследования: наличие заключения клинических, лабораторных и инструментальных исследований, позволяющих достоверно диагностировать острый панкреатит; длительность заболевания не более 48 ч на момент поступления. Критерии исключения: возраст старше 70 лет и моложе 20 лет; длительность заболевания более 48 ч, проведение хирургической операции по экстренным или срочным показаниям; наличие тяжелой сочетанной патологии. Пациенты согласно стандартам лечения данной патологии получали традиционную комплексную терапию, которая включала антибактериальный, инфузионный, спазмолитический, обезболивающий, десенсибилизирующий компоненты, ингибиторы ферментов.

Рандомизацию больных в исследованных группах проводили с учетом возрастного и полового состава, причин возникновения, клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования и др. критериев. Интегральную оценку тяжести и прогнозирования острого панкреатита производили по системе, предложенной Р.В. Вашетко с соавт. (2000) [3].

Пациенты были информированы о целях, дизайне и ожидаемых результатах исследования и дали письменное согласие на участие в нем.

Для получения данных нормы проводили аналогичные исследования у 26 здоровых лиц (добровольцев) обоего пола в возрасте от 20 до 60 лет.

Дополнительно к рутинным лабораторным методам исследования производили забор крови с целью изучения показателей гемостаза. В работе применялись следующие методы исследования: исследовали коагуляционный компонент гемостаза. Время спонтанного свертывания крови по R. J. Lee и P.D. White (1913), время рекальцификации обычной плазмы по Bergerhof и Roka (1954), толерантность плазмы к гепарину по Poller в модификации В.П. Балуды (1954), протромбиновое время плазмы по А.Ж. Quick (1966), концентрацию фибриногена по Р.А. Рутберг (1961), антитромбин III по А. Hensen, Е.А. Loeliger в модификации К.М. Бышевского (1963), продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме по Nanniga Guest, естественный лизис кровяного сгустка по М.А. Котовщицковой и Б.И. Кузнику (1962), фибринолитическую активность эуглобулиновым методом по Н. Kowarzyk, L. Vuluck (1954). Контрольные этапы наблюдения – 1, 2, 4, 7-е сутки.

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента. Вычисляли среднюю арифметическую выборочной совокупности (M), ошибку средней арифметической (m). Определяли достоверность различия по отношению к исходному значению (P). Выявленные закономерности и связи изучаемых параметров между группами и признаками были значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p=95\%$ и более.

Результаты исследования и их обсуждение

При оценке тяжести и прогнозирования острого панкреатита у больных основной группы при поступлении в клинику оказалось, что при рассмотрении признаков панкреатита сумма баллов составила $1,36 \pm 0,08$. Это расценивается как «потенциально тяжелый» острый панкреатит, при котором состояние без интенсивной терапии будет прогрессивно ухудшаться [3].

Нами установлено, что у больных острым панкреатитом наблюдались изменения в системе гемостаза. При поступлении в хирургическое отделение у пациентов регистрировалось укорочение времени свертывания крови по сравнению с нормой на $15,0\%$ ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые показатели системы гемостаза при традиционной терапии острого панкреатита ($M \pm m$)

Показатель	Норма	Сроки наблюдения, сут.				
		До начала терапии	1-е сутки терапии	2-е сутки терапии	4-е сутки терапии	7-е сутки терапии
Время свертывания,	435,41	369,82	373,42	402,73	396,95	441,84

с	±6,99	±4,08*	±7,49*	±7,75*	±6,47*	±5,98
Время рекальцификации, с	129,43 ±3,38	112,03 ±4,17*	111,07 ±4,05*	113,42 ±4,47*	122,23 ±4,15	125,19 ±4,63
Каолиновое время, с	69,52 ±1,83	60,41 ±1,35*	55,12 ±2,37*	60,42 ±2,35*	65,53 ±1,89	65,62 ±2,15
Толерантность плазмы к гепарину, с	254,81 ±4,07	246,02 ±5,11	235,61 ±5,52*	245,83 ±5,27	254,12 ±5,27	264,60 ±5,85
Антитромбин III, с	91,11 ±1,18	82,93 ±1,15*	82,12 ±1,39*	81,92 ±1,48*	84,75 ±1,62*	90,51 ±1,67
Фибриноген, г/л	294,62 ±7,99	347,31 ±10,89*	362,51 ±9,97*	342,72 ±8,06*	348,83 ±9,69*	342,91 ±9,99*
Эуглобулиновый лизис, с	165,21 ±2,75	160,52 ±4,37	158,03 ±3,45	156,32 ±2,95*	150,32 ±4,68*	161,52 ±3,36
Спонтанный фибринолиз, %	19,35 ±0,47	20,93 ±0,98	27,92 ±0,45*	25,17 ±0,72*	24,29 ±0,69*	22,17 ±0,87*
ПДФ, г/л	3,99 ±0,21	6,67 ±0,29*	11,37 ±0,51*	10,23 ±0,24*	9,84 ±0,37*	7,89 ±0,38*

Примечание: * – значения достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с нормой.

Отмечено ускорение времени рекальцификации обычной плазмы на 13,4 % ($p < 0,05$), каолинового времени – на 13,1 % ($p < 0,05$). Обнаружено увеличение фибриногена на 17,9 % ($p < 0,05$). Антикоагулянтная активность плазмы снижалась: содержание антитромбина III уменьшилось по сравнению с нормой на 9,0 % ($p < 0,05$); выявлено также уменьшение толерантности плазмы к гепарину. Изменение фибринолитической активности крови у больных характеризовалось укорочением времени эуглобулинового лизиса на 2,8 % ($p > 0,05$); спонтанный фибринолиз увеличивался на 8,2 % ($p > 0,05$). Количество ПДФ значительно возросло и было выше нормы на 67,2 % ($p < 0,05$).

Традиционная терапия острого панкреатита позволила в первые сутки ее применения стабилизировать коагулянтную способность крови, а в последующем и нормализовать ее. Однако нарушения антикоагулянтной способности крови хотя и были выражены в меньшей степени, но в первые сроки наблюдения продолжали прогрессировать, и нормализации показателей не наблюдалось (рис. 1).

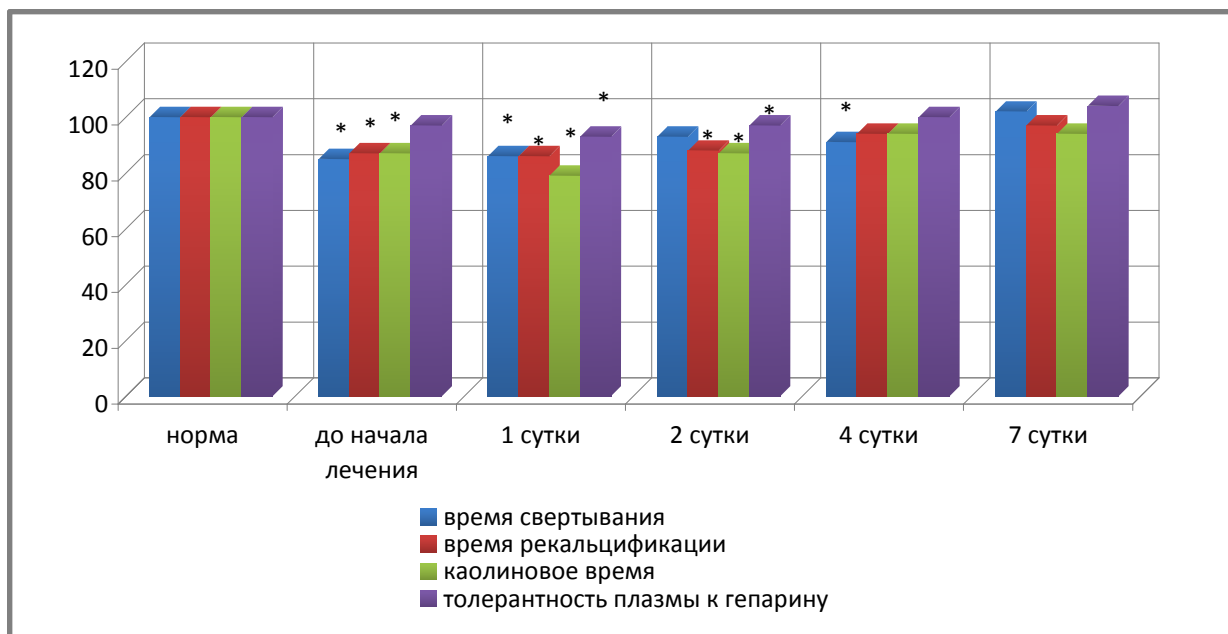


Рис. 1. Показатели коагулянтной активности при традиционной терапии острого панкреатита (исходные данные приняты за 100%); * – значения достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с нормой

Время свертывания через сутки от начала лечения было укорочено по сравнению с нормой на 14,3 % ($p < 0,05$), в последующем (на 4-7 сутки) удлинялось и к конечному сроку наблюдения достигало исходного уровня. Время рекальцификации обычной плазмы в первые сроки наблюдения на фоне традиционного лечения продолжало сокращаться. Так, через сутки оно было короче исхода на 14,2 % ($p < 0,05$). Лишь через 4 суток терапии выявлено удлинение времени рекальцификации, хотя в этот срок оно было короче исходного уровня на 5,6 % ($p < 0,05$), а на 7-е сутки терапии приближалось к норме (рис. 1). Каолиновое время в 1-е и 2-е сутки от начала лечения было укорочено соответственно на 20,7 и 13,1 % ($p < 0,05$). В последующие сроки наблюдения (4 и 7 сутки) оно приближалось к первоначальным значениям. Фибриноген во все сроки наблюдения был заметно повышен на 16,3-23,0 % ($p < 0,05$).

Антикоагулянтная активность плазмы у больных острым панкреатитом в первые 4 суток лечения была пониженной, только в конечные сроки наблюдения приближалась к первоначальным значениям. На фоне традиционной терапии в первые двое суток количество антитромбина III сохранялось пониженным по сравнению с нормой на 9,9-10,1 % ($p < 0,05$). С 4-го дня лечения отмечено повышение его уровня, но все же его содержание было меньше исхода на 7,0 % ($p < 0,05$). К 7 суткам наблюдения показатели антитромбина III не отличались от нормы. Толерантность плазмы к гепарину во все сроки наблюдения была ниже исходного уровня, хотя достоверных отличий не зарегистрировано.

Фибринолитическая активность крови у больных острым панкреатитом в основной группе достоверно повышалась (рис. 2). Эуглобулиновый фибринолиз при проведении традиционной терапии через сутки несколько замедлялся, но был короче исходного значения на 4,3 % ($p>0,05$). В последующем (на 2 и 4 день лечения) вновь ускорялся: эуглобулиновый лизис в эти сроки наблюдения был короче исходного соответственно на 5,4 % и 9,0 % ($p<0,05$). Спонтанный фибринолиз на фоне традиционной терапии был повышен и через сутки превышал исходный уровень на 44,3 % ($p<0,05$). В последующие этапы наблюдения этот показатель постепенно уменьшался, но не достигал исходного значения и через 7 суток лечения был выше нормы на 14,6 % ($p<0,05$).

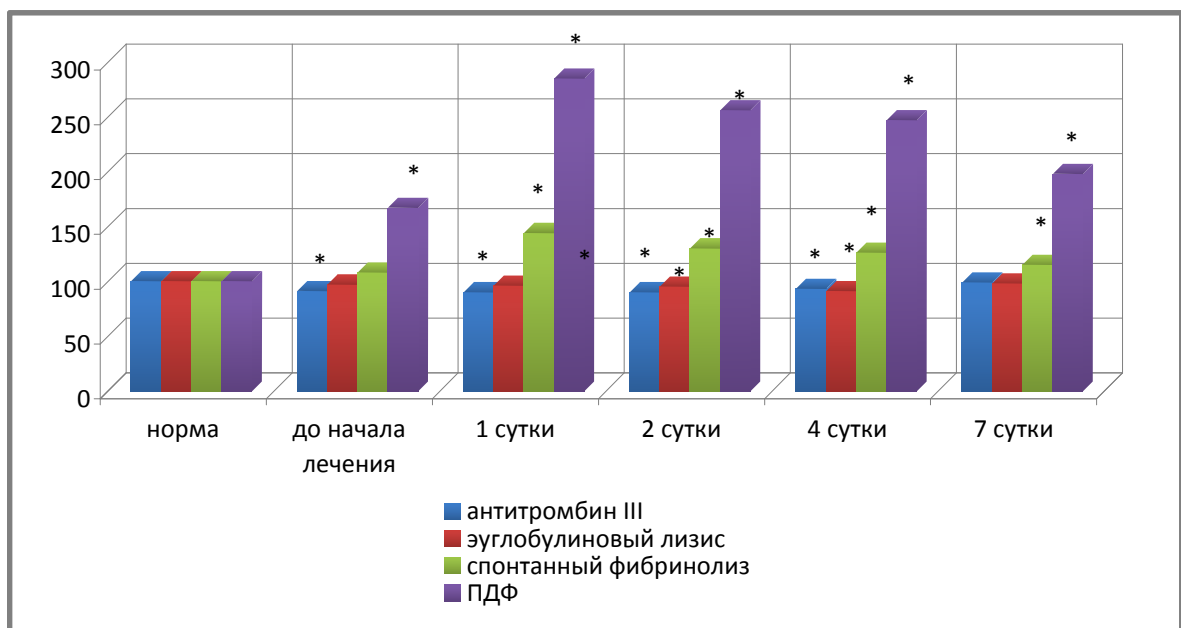


Рис. 2. Показатели антикоагулянтной и фибринолитической активности при традиционной терапии острого панкреатита (исходные данные приняты за 100 %);
* – значения достоверны ($p<0,05$) по сравнению с нормой

При традиционной терапии во все сроки наблюдения сохранялся повышенным уровень продуктов деградации фибриногена и фибрина, который через сутки лечения был больше исходного на 184,9 % ($p<0,05$). В последующем количество ПДФ снижалось незначительно, и даже через 7 дней от начала лечения было выше исходного уровня на 97,7 % ($p<0,05$).

Заключение. Клинико-лабораторные исследования показывают, что при остром потенциально тяжелом панкреатите на ранних сроках (до 7 суток) возникает гиперкоагулемия, снижение антикоагулянтной активности, некоторая активизация фибринолиза. Не исключалось наличие у больных пред- и тромботического состояния крови. Истощение запаса антикоагулянтов, вероятно, обусловлено расходом на инактивацию факторов свертывания крови при гиперкоагулемии. Проведенная терапия у больных острым

панкреатитом на начальных этапах существенно не корригирует изменения в системе гемостаза. Нарушения в состоянии системы гемостаза сохранялись. На конечных этапах периода наблюдения происходило восстановление исследованных показателей свертывающей системы крови. Этот факт позволяет предположить, что рекомендуемая традиционная терапия заболевания в большинстве случаев проводится без учета функциональных резервов системы гемостаза и тем самым значительно снижается ее эффективность. Поэтому сохраняется необходимость своевременной и полноценной коррекции нарушений гемокоагуляционной системы при остром панкреатите на начальных этапах развития патологии, что позволит влиять на один из значимых триггерных механизмов этой тяжелой патологии.

Список литературы

1. Ачкасов Е.Е. Постнекротические осложнения острого панкреатита: клиника, диагностика, профилактика, лечение. – Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2008. – 43 с.
2. Багненко С.Ф., Рухляда Н.В., Толстой А.Д. Сравнительная характеристика сандостатина и фамотидина (квamatела) при лечении острого панкреатита. - Материалы междунар. конгресса хирургов. - Петрозаводск, 2002. - С.26-27.
3. Вашетко Р.В., Толстой А.Д., Курыгин А.А., Стойко Ю.М., Краснорогов В.Б. Острый панкреатит и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей // СПб: Питер, 2000.- 320 с.
4. Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острого панкреатита. - Хирургия. – 2007. - №5. - С.4-8.
5. Костюченко А.Л., Филин В.И. Неотложная панкреатология. - СПб.:, 2000.- 480 с.
6. Николаев Е.А. Роль нарушений коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы в прогрессировании острого панкреатита. - Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Саранск, 2012. – 20 с.
7. Скипастров В.П., Власов А.П., Голышенков С.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та. – 2011. – 192 с.
8. Шапкин Ю.Г., Берёзкина С.Ю., Токаев В.П. Ранняя диагностика и алгоритм хирургической тактики при остром деструктивном панкреатите.- Хирургия. – 2007. - №2. - С.34-37.

Рецензенты:

Смолькина А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Саушев И.В., д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.