

Порушення в гемостазі у хворих на гострий панкреатит і шляхи корекції

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, С. С. Чуклін
Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, тромбоцити, коагуляція, фібриноліз, антикоагулянти

Гострий панкреатит (ГП) характеризується спектром симптомів — від місцевого запального процесу до тяжкої форми (гострий некротичний панкреатит), яка пов'язана із системною запальною відповіддю і високою смертністю. Розвиток гострого некротичного панкреатиту, зазвичай, пов'язаний з некрозом ацинусів підшлункової залози. Апоптоз ацинарних клітин, вивільнення цитокінів, активація коагуляції, ішемія і некроз тканин є ключовими факторами в погіршенні стану, а також у розвитку відповідних екстрапанкреатичних ускладнень [8].

ГП індукує сильну запальну відповідь в експериментальних моделях на тваринах і в людини, і це не залежить від ініціюючого фактора пошкодження ацинарних клітин [47]. Патофізіологічні механізми розвитку цього захворювання включають у себе передчасну активацію трипсиногену з подальшою активацією коагуляції і запальних каскадних систем, що призводить до пошкодження ацинарних клітин підшлункової залози й витоку активованих ферментів і прозапальних сполук у перипанкреатичні тканини [19]. Виділення прозапальних медіаторів у загальний кровотік викликає синдром системної запальної відповіді [47]. Основними медіаторами запалення при ГП є фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіни (ІЛ) 1, 6 і 8, хемокіни та фактор активації тромбоцитів (ФАТ) [61].

Медіатори запалення, своєю чергою, можуть впливати на гемостаз. Шляхи запалення і коагуляції тісно пов'язані між собою. Наприклад, прозапальні цитокіни (ФНП- α , ІЛ-1 β) діють аутокринно і паракринно, активуючи нейтрофіли та моноцити. Дані цитокіни також активують ендотеліальні клітини, підвищуючи синтез молекул адгезії, зокрема Р- і Е-селектину, та хемокінів. Це приводить до рекрутмента лейкоцитів до місця пошкодження. Активовані моноцити й ендотеліальні клітини експресують тканинний фактор (ТФ), який ініціює каскад коагуляції та може також експресуватися клітинами пошкодженої підшлункової залози. Комплекс ТФ/фактор VІІа активує фактор X в Xа (або фактор XI у XIа), комплекс фактор Xа/фактор Va перетворює протромбін у тромбін. Тромбін не тільки утворює згусток фібрину, але також є потужним стимулятором рецептора 1, активованого протеазою. Активація цього рецептора викликає прозапальні реакції, зокрема секрецію цитокінів та факторів росту, і підвищує

синтез молекул адгезії. Хоча згортання крові пов'язане із запаленням при запальних процесах, протеази, які походять від клітин запального інфільтрату, активуються, беруть участь у шляхах коагуляції і фібринолізу [42].

Ступінь системних порушень гемостазу при ГП варіює від субклінічної активації коагуляції, яка може бути виявлена тільки за допомогою чутливих маркерів активації факторів згортання, до блискавичного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), що характеризується множинними системними мікросудинними тромбозами і профузними кровотечами з різних ділянок. Синдром поліорганної дисфункції і ДВЗ — серйозні ускладнення і головні чинники, які сприяють високій смертності при ГП [75]. Ці ускладнення є результатом мікроциркуляторних порушень і мікросудинного тромбозу, що зумовлені пошкодженнями ендотеліальних клітин судин і гіперкоагуляцією [72]. Ультраструктурні зміни в підшлунковій залозі при ГП у людини включають інфільтрацію поліморфноядерними лейкоцитами стромы і паренхіми, внутрішньо- та позасудинне накопичення тромбоцитів і мікротромби в кровоносних судинах [21].

При ГП порушення у системі згортання/фібринолізу тісно пов'язані з тяжкістю даного захворювання і дисфункцією органів. Співвідношення коагуляції і фібринолізу при ГП залежить від складних взаємодій активаторів та інгібіторів у процесі згортання і фібринолізу, а також від реакцій інших протеолітичних механізмів, що взаємодіють з ними. На практиці ці складні взаємодії призводять до переважання того чи іншого процесу на різних етапах розвитку ГП, і який з них буде превалювати — передбачити важко.

Зміни в гемостазі при панкреатиті можуть мати прогностичне значення, і дані досліджень на тваринах припускають, що гальмування гемостазу може впливати на тяжкість захворювання [58].

Запалення може ініціювати коагуляцію в декількох точках у первинних і вторинних системах гемостазу. Прозапальні цитокіни — основні медіатори імунної системи, і серед них ІЛ-6 може стимулювати продукування тромбоцитів [110]. Тромбоцити, які продукуються у відповідь на запалення, є більш тромбогенними, з підвищеною чутливістю до агоністів тромбоцитів [32]. Інфекційні агенти і численні медіатори запалення можуть бути активаторами тромбоцитів, зокрема бактеріальний ендотоксин, тромбоксан А₂, ФАТ і катепсин G (фермент, який вивільняється нейтрофілами). Активування тромбоцитів, яке викликає запалення, може додатково посилювати запальну реакцію двома способами. По-перше, активовані тромбоцити агрегуються, щоб забезпечити негативно заряджену фосфоліпідну поверхню, яка необхідна для вторинного гемостазу. Кінцевий результат вторинного гемостазу —

утворення тромбіну. Тромбін традиційно розглядають як катализатор для конверсії фібриногену в фібрин, проте сам по собі він є сильним агоністом тромбоцитів і медіатором запалення [53]. Тромбін модулює запальну систему за допомогою зв'язування зі специфічною групою рецепторів клітинної поверхні, відомих як протеазактивовані рецептори [91]. По-друге, активовані тромбоцити взаємодіють з ендотеліальними клітинами, стимулюючи адгезію і рекрутмент запальних лейкоцитів. Активовані тромбоцити можуть синтезувати ІЛ-1 β , який підвищує адгезивні властивості ендотеліальних клітин [100].

Адгезія тромбоцитів на ділянках пошкодження судини є багатоступеневим процесом, що включає взаємодії між різними рецепторами тромбоцитів і субендотеліальними лігандами адгезії [90]. Початкове прикріплення тромбоцитів до субендотеліального колагену опосередковується фактором Willebrand — великим мультимерним білком, що секретується клітинами ендотелію та активованими тромбоцитами [71]. Рівень фактора Willebrand значно підвищується після індукції тяжкого ГП в щурів [107].

Прикріплені тромбоцити активуються і змінюють форму, стаючи сферичними й екструзуючи довгі філоподії, які підвищують взаємодії тромбоцит-тромбоцит. Активовані тромбоцити виділяють АДФ зі своїх щільних гранул та синтезують і виділяють тромбоксан А₂ [51]. Вивільнені АДФ і тромбоксан А₂ зв'язуються з різними рецепторами на прилеглих тромбоцитах та активують їх, тим самим залучаючи додаткові тромбоцити в місця пошкодження. Активовані тромбоцити також секретують вміст своїх α -гранул (наприклад, фактор Willebrand, тромбоцитарний фактор росту, коагуляційні кофактори V і VIII) [80]. Нарешті, активовані тромбоцити сприяють згортанню крові за допомогою експресії фосфатидилсерину, негативно зарядженого фосfolіпиду, який зазвичай міститься на внутрішній стороні клітинної мембрани тромбоцитів [34]. Зосередження факторів згортання на активованій поверхні тромбоцитів приводить до вибухової генерації тромбіну.

Докази підвищення активації тромбоцитів, пов'язаної з панкреатитом, було продемонстровано в експериментальних моделях на тваринах. Введення кролям асцитичної рідини від пацієнтів з хронічним панкреатитом викликало агрегацію та активацію тромбоцитів [77]. При ГП тромбоцити були активовані, а їхні індекси (середній об'єм тромбоцитів, відношення великих тромбоцитів, ширина розподілу тромбоцитів) підвищені між початком і ремісією ГП [12]. Середній об'єм тромбоцитів збільшений при ГП [11]. Водночас інші автори вказують на зниження цього показника [62]. У хворих на ГП при госпіталізації спостерігали посилену активацію тромбоцитів, що знайшло відображення в збільшенні кількості великих тромбоцитів, концентрації маркерів дегрануляції (тромбоцитарний фактор 4 і β -тромбоглобулін), експресії глікопротеїну ІІb/ІІІa [78].

Підвищена реакція тромбоцитів характерна для хворих на легкий ГП, тоді як зменшення кількості тромбоцитів (у зв'язку зі збільшенням споживання тромбоцитів) спостерігають при тяжкому ГП. Низький рівень тромбоцитів у плазмі крові хворих на ГП також пов'язаний з поганим клінічним результатом [16]. Зміни агрегаційної активності тромбоцитів при тяжкому перебігу ГП пов'язані з розвитком ниркової, печінкової недостатності та тромбоцитопатією [2].

Одночасно з активацією тромбоцитів коагуляція відбувається в три етапи, що перекриваються: ініціювання, посилення і поширення [46]. ТФ є «іскрою», яка ініціює згортання крові. За нормальних умов він не експресується клітинами, які перебувають у прямому контакті з кров'ю [23]. Після пошкодження ендотелію стінки ТФ, однак, потрапляє в кров, де може вільно зв'язуватися з фактором VIIa плазми, утворюючи комплекс ТФ/фактор VII [60]. ТФ також експресується макрофагами і моноцитами після стимуляції медіаторами запалення [63].

Численні медіатори і продукти запалення мають прокоагуляційний ефект на вторинний гемостаз, зокрема ФНП- α та інші прозапальні цитокіни, ліпопротеїни, С-реактивний білок, бактеріальні ендотоксини, так само як активація комплементу [56]. Ці медіатори ініціюють згортання шляхом підвищення експресії ТФ на ендотеліальних клітинах, циркулюючих моноцитах і макрофагах [41]. Індукція ТФ сприяє коагуляції через зовнішній шлях; коагуляція прогресує через спільний шлях коагуляції (конверсія фактора X у фактор Xa), що приводить до утворення тромбіну [42, 106]. Згортки розвиваються після формування тромбіну. Запалення також опосередковує згортання за допомогою механізму, який не залежить від шляху ТФ: моноцити, активовані запаленням, можуть безпосередньо активувати фактор X, щоб каталізувати перетворення протромбіну в тромбін [68].

ТФ утворює комплекс із невеликою кількістю циркулюючого активованого фактора VII (VIIa) і діє як кофактор для підвищення здатності фактора VIIa перетворити фактор X у Xa та фактор IX у IXa на поверхні клітини [60]. Фактор Xa активує фактор V, і вони разом перетворюють невелику кількість протромбіну в тромбін [96]. Це відомо як етап ініціювання процесу згортання. Під час фази ампліфікації невелика кількість тромбіну генерує ініціювання позитивного зворотного зв'язку через подальше активування фактора V і, таким чином, збільшує утворення тромбіну [69]. Масштабна генерація тромбіну починається з утворення комплексу тенасе (tenase complex, складається з факторів VIIIa та IXa) та комплексу протромбінази (складається з факторів Va та Xa) на аніонній поверхні активованих ендотеліальних клітин або тромбоцитів [46]. Це викликає тромбіновий вибух, який додатково генерує фібрин з фібриногену. Швидке утворення тромбіну також активує фактор XIII і тромбінактивований інгібітор фібринолізу (ТАІФ). Фактор XIIIa тоді в стані шивати нитки фібрину для підтримки і стабілізації сітчастої структури фібрину, тоді як ТАІФ захищає сформований тромб від плазмінопосередкованого фібринолізу [95].

Рівень ТФ у плазмі крові хворих на ГП є більшим, ніж у здорових людей, хоча немає статистично значущої різниці в рівні ТФ залежно від тяжкості цього захворювання [36]. Концентрація ТФ в плазмі крові при алкогольному тяжкому ГП із панкреонекрозом значно вища, ніж при алкогольному тяжкому ГП без панкреонекрозу або при неалкогольному тяжкому ГП із панкреонекрозом. Ці результати підтверджують, що збільшення концентрації ТФ в плазмі крові може бути пов'язане з розвитком панкреонекрозу при алкогольному тяжкому ГП. Водночас E. Andersson et al. [101] вказують на те, що ТФ може бути раннім маркером тяжкого ГП.

Високий рівень інгібітора ТФ у хворих на тяжкий ГП поєднується з порушенням утворення тромбіну й асоціюється з розвитком органної дисфункції і ризиком смерті [99].

Іншими вимірами згортання крові є протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), які контролюють зовнішній та внутрішній шляхи згортання відповідно. Клінічні дослідження показали підвищений ПЧ у пацієнтів з ГП [29]. Однак не було жодного повідомлення про істотне відхилення в АЧТЧ або в рівнях F1+2 у хворих на ГП [99]. Проте в іншому дослідженні ПЧ і АЧТЧ були подовжені при ГП та був знижений рівень фібриногену [4].

Незважаючи на те, що ці виміри підтверджують ранні порушення гемостазу при ГП, їх корисність у прогнозуванні перебігу захворювання обмежена. Клінічні дослідження, під час яких вимірюють інші параметри (особливо D-димер і антитромбін III — АТ III), показали кращу специфічність і чутливість у прогнозуванні перебігу, ніж ПЧ або АЧТЧ.

ГП також характеризується порушеннями фібринолізу. З одного боку, є умови для активації фібринолізу по внутрішньому шляху у вигляді активування фактора XII (фактора Hageman) у зоні контакту крові з пошкодженим ендотелієм. До того ж, за умов ендотоксемії значно активується синтез ендотелієм тканинного активатора плазміногену (ТАП), що приводить до вираженої активації фібринолізу. З іншого боку, медіатори запалення (ІЛ-1 і ФНП- α) різко збільшують активність інгібітора активатора плазміногену, тим самим пригнічуючи фібринолітичний потенціал крові.

При ГП відбувається виражена коагулопатія, головним чином за рахунок зниження загальної кількості тромбоцитів та концентрації фібриногену в плазмі крові, особливо в результаті активації фібринолізу [3]. Проте було показано, що у хворих на тяжкий ГП стан гіперкоагуляції пов'язаний зі зростанням продукції фібрину при незмінному фібринолізі [105].

Спочатку в ході запалення фібриноліз підвищується за рахунок збільшення вивільнення активаторів плазміногену з епітеліальних та ендотеліальних клітин, моноцитів і нейтрофілів [52]. ТАП перетворює плазміноген у плазмін, який відповідає за розчинення внутрішньосудинних згортків фібрину [70]. У позаклітинному матриксі урокіназний активатор плазміногену (УАП) і його рецептор також діють, щоб ініціювати фібриноліз через активацію плазміногену в плазмін [67]. Запалення потім знижує фібринолітичну систему через значно підвищене продукування інгібітора активатора плазміногену I-го типу (ІАП-1), який діє як сильний інгібітор ТАП і УАП. Регуляція ІАП-1 опосередковується запальними цитокінами (зокрема, ФНП- α) і С-реактивним білком [93]. Фібриноліз також пригнічений шляхом генерації зимогену ТАІФ. Активація ТАІФ залежить від генерації великої кількості тромбіну і здатності тромбіну до комплексування з тромбомодуліном. Активування ТАІФ пригнічує фібриноліз шляхом непрямого зменшення активації плазміногену, що призводить до зниження генерації плазміну [93].

Фібринолітична система протидіє відкладенню фібрину, запобігаючи, таким чином, надмірному накопиченню фібрину в місцях судинного пошкодження і відновлення кровотоку. Плазмін — фермент, який розчиняє згустки фібрину, формується з плазміногену за присутності ТАП або УАП. Плазмін розщеплює фібрин, що приводить до продукування продуктів розпаду фібрину (зокрема, D-димеру) [9].

Встановлено, що рівні показників ДВЗ (низький рівень тромбоцитів і АТ III, високий рівень D-димеру) та комплексу тромбін/АТ III при надходженні пов'язані з підвищеною тяжкістю і поганим прогнозом ГП [16]. Чотириразове збільшення рівня D-димеру було маркером ускладненого ГП [24]. Хворі на тяжкий ГП, які померли, мали значно вищі рівні D-димеру та ІАП-1, ніж ті, що вижили [33]. Високі концентрації D-димеру й ІАП-1 у пацієнтів з ГП свідчать про гіперкоагуляцію та мікросудинну коагулопатію, які можуть призвести до утворення мікротромбів і сприяти посиленню поліорганної недостатності.

Деякі дослідники підтверджують, що рівні D-димеру й АТ III можна використовувати як показники тяжкості перебігу ГП і його наслідків [28, 79].

У хворих на тяжкий ГП відзначено активацію внутрішньосудинного згортання крові [1]. У гемостазіограмі було зменшено час згортання крові, збільшено протромбіновий індекс і концентрацію фібриногену в крові, укорочено активований парціальний тромбіновий час і одночасно збільшено кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів.

ТАІФ є карбоксипептидазою 58-кДа, яка синтезується в печінці й циркулює в плазмі крові у вигляді зимогену, активується здебільшого комплексом тромбін/тромбомодулін і перетворюється в активований фермент (ТАІФ) [22]. ТАІФ діє як інгібітор активатора плазміногену тканинного типу залежного фібринолізу [74]. Це зменшує утворення плазміну шляхом розщеплення залишків лізину з поверхні фібрину (і може бути мостом між коагуляцією та фібринолізом) [18]. Крім супресії фібринолізу, ТАІФ може також брати участь у запальних процесах [7]. Роль ТАІФ як природної протизапальної молекули вивчають із зазначенням його здатності пригнічувати активовані фактори комплексу — С3а і С5а, а також прозапальні медіатори — брадикінін та розщеплений тромбіном остеопонтин [55]. З огляду на унікальну біохімічну активність ТАІФ, він може брати участь у запаленні при ГП.

ТАІФ підвищується при ГП [73]. Оцінка його рівня в пацієнтів з ГП у поєднанні з іншими маркерами запалення може надати додаткову інформацію для оцінки тяжкості цього захворювання.

Підвищеному згортанню крові при ГП може сприяти і дефіцит природних антикоагулянтів.

Відомі три основні ендогенні антикоагулянти: інгібітор шляху ТФ (ШТФ), АТ III і протеїн С (ПС) [54]. Запальні стани викликають зменшення експресії і функцій АТ III й активованого ПС (аПС), тоді як концентрація ШТФ послідовно не змінюється [108]. У хворих на тяжкий ГП було відзначено низькі рівні тромбоцитів, АТ III і ПС [99].

АТ III, плазмовий інгібітор серинової протеази (serpin), синтезується і виділяється печінкою, має широку пригнічувальну активність для ферментів у каскаді коагуляції, особливо тромбіну і фактора Ха [64]. Пригнічення ферменту АТ III є повільним, але прискорюється приблизно в 1000 разів за присутності негативно заряджених полісахаридів, таких як фармакологічний гепарин, а також гепарансульфат, який виявлено на поверхні ендотеліальних клітин [25]. Стимулювальний ефект гепарину та гепарансульфату опосередковується унікальною пентасахаридною послідовністю, що зв'язує АТ III з високою афінністю. Зв'язування цієї пентасахаридної послідовності викликає конформаційні зміни в АТ III, що полегшує його

взаємодію з фактором Ха, але не з тромбіном. Щоб прискорити інгібування тромбіну АТ III, гепарин повинен зв'язуватися одночасно з АТ III і тромбіном, це процес, який з'єднує фермент та інгібітор разом у потрійний комплекс [25]. АТ III також має протизапальні властивості за рахунок індукції вивільнення простагліцину з ендотеліальних клітин, пригнічення взаємодії лейкоцит-ендотелій (наприклад, ролінгу й адгезії), інгібування прокоагулянтних клітинних сигнальних шляхів, а також зміни експресії клітинних рецепторів, які модулюють вивільнення лізосомальних протеїназ інтерлейкінів і розчинних міжклітинних молекул адгезії [42].

При запальних пошкодженнях АТ III споживається та інактивується шляхом протеолізу; при тяжких станах його функціональна активність зменшується до 50% від нормального [39]. Ендогенні гепариноподібні ендотеліальні глікозаміноглікани, які підвищують активність АТ III, зменшують вивільнення продуктів нейтрофілів і запальних цитокінів [39], що призводять до подальшого зниження активності АТ III.

У хворих на ГП низький рівень АТ III (< 69%) виявляли при госпіталізації, що було пов'язано з поганим прогнозом [16].

Другим природним антикоагулянтом є ПС, вітамін К-залежний глікопротеїн, який синтезується в печінці. Шлях ПС забезпечує антикоагулянтну відповідь «на місці» й «на вимогу», коли генерується тромбін [40, 43]. Пошкодження судин ініціює каскад коагуляції, що в кінцевому результаті призводить до утворення тромбіну і формування тромбів. Надлишок тромбіну потім зв'язується з тромбомодуліном — рецептором, який міститься на поверхні ендотеліальних клітин судин. Зв'язування тромбіну з тромбомодуліном має вирішальне значення для активування ефективного ПС [50], тому що ця взаємодія викликає значну зміну специфічності в тромбіні, який підвищує швидкість його розщеплення ПС у ~1000 разів. Перетворення ПС у аПС збільшується приблизно в 20 разів *in vivo* рецептором ПС ендотеліальних клітин (EPCR — endothelial cell protein C receptor) [66]. EPCR зв'язує циркулюючий ПС і представляє його в комплексі тромбін/тромбомодулін. Активованій ПС у поєднанні з його кофактором протеїном S псує кофактори згортання Va і VIIIa на поверхні негативно заряджених фосfolіпідів (наприклад, активованих тромбоцитів) [84].

Запалення пригнічує шлях ПС, перш за все за рахунок пригнічення тромбомодуліну і транскрипції рецепторів ендотеліальних клітин до ПС, що призводить до зниження здатності генерувати аПС [39, 83]. Еластаза нейтрофілів розщеплює тромбомодулін з ендотеліальних клітин, тим самим значно зменшуючи активність тромбомодуліну. Іншими причинами зниження концентрації ПС при тяжкому запаленні є збільшення споживання і послаблена здатність синтезувати білок у зв'язку з печінковою дисфункцією [39].

Істотні зміни рівня ПС було виявлено при експериментальному ГП та ГП у людей [17]. У кроликів швидке зниження рівня ПС відмічено після індукції гострого некротичного панкреатиту [82]. Послідовне визначення ПС у хворих на ГП показало різницю між хворими, які вижили, і померлими пацієнтами. У хворих, які вижили, спостерігали прогресивну нормалізацію рівня ПС у плазмі крові, тоді як у померлих він не підвищувався [33]. Зниження

рівня ПС може відображати збільшення його споживання, судинний витік або порушення синтезу ПС у печінці [57]. Активування, але недостатнє генерування аПС може бути пов'язане з розвитком поліорганної недостатності при тяжкому ГП [103].

Третій природний антикоагулянт — ШТФ, інгібітор серинових протеаз Kunitz-типу, який продукується моноцитами, макрофагами, печінкою, а також ендотеліальними клітинами [59]. Він зберігається здебільшого в трьох різних ділянках тіла: крові, цитоплазмі тромбоцитів та зв'язаний з ендотелієм [31]. ШТФ утворює четвертинний комплекс із ТФ, фактором VIIa і фактором Ха, запобігаючи тим самим подальшому продукуванню факторів Ха і IXa за допомогою комплексу ТФ/VIIa та блокування додаткової генерації тромбіну фактором Ха [37].

Протизапальні ефекти ШТФ включають зниження активності лейкоцитів і експресії ФНП-α [86].

T. Yasuda та ін. [75] дослідили рівень ШТФ хворих на ГП. У плазмі крові пацієнтів з ГП він був значно вищим, ніж у здорових добровольців, і концентрація ШТФ при тяжкому ГП була більшою, ніж при легкому. Збільшення ШТФ, мабуть, позитивно корелює з тяжкістю, ступенем некрозу, а також частотою органної дисфункції.

Модуляція гемостазу може бути привабливою стратегією для лікування ГП. Експериментальні моделі на тваринах включали введення активованого ПС, щоб поліпшити мікроциркуляцію (знизити мікротромбоутворення) і зменшити запалення. Інші стратегії спрямовані на прокоагулянтні фактори, такі, як ФАТ, тромбоцити і фактор VIIa.

Рекомбінантний людський аПС (drotrecogin альфа активований; Xigris®) є першим біологічним агентом для поліпшення виживання хворих на тяжкий сепсис, пов'язаний із ГП [35, 45]. Дослідження захисних властивостей *in vivo* і *in vitro* показали, що аПС виявляє не тільки антикоагулянтну, але і цитопротекторну дію на сигнальні молекули, які беруть участь у запаленні, апоптозі й судинній проникності [48]. Захисний ефект аПС при тяжкому сепсисі, ймовірно, відображає його здатність модулювати складні зміни, пов'язані з патофізіологічними механізмами сепсису.

Важливість ПС в антикоагуляційних механізмах при ГП уперше вивчали на моделі кроля. Індукція тяжкого ГП спричинила помітне зниження аПС [82]. P. Chen та ін. [5] з'ясували ефекти аПС на механізми коагуляції при ГП. При ГП у щурів, викликаному таурохолатом натрію, попереднє введення 50 мкг/кг аПС привело до значного зменшення в сироватці крові ФНП-α, ІЛ-8, панкреатичної матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), ферменту, який руйнує широкий діапазон компонентів позаклітинного матриксу (зокрема, колаген, фібронектин, желатин). Крім того, введення аПС щурам спричинило значне зростання EPCR і тромбомодуліну в підшлунковій залозі, рецепторів, важливих для активування ПС. Було показано, що ендотоксини підвищують шеддінг мембрани EPCR для продукування розчинного EPCR за допомогою ММП-9 [38], яка реагує на збільшення запальних цитокінів [109]. Передбачається, що лікування аПС пригнічує експресію ММП-9, тим самим зменшуючи шеддінг EPCR для підвищення експресії EPCR ендотеліальних клітин у підшлунковій залозі. Застосування активованого ПС в експерименті при ГП знижувало рівень ІЛ-8 і підвищувало експресію тромбомодуліну [6]. Активованій ПС володіє антикоагуляційними та протизапальними властивостями

залежно від його зв'язку з рецепторами на ендотеліальних клітинах. Якщо аПС відділяється від рецепторів, він може утворювати комплекс із кофактором білка S для протеолітичної інактивації кофакторів Va і VIIa, щоб надавати ефект антикоагулянта [42]. Коли аПС залишається зв'язаним з рецептором, генеруються внутрішньоклітинні сигнали, які інгібують апоптоз, знижують експресію ядерного фактора κВ, молекул адгезії та індукваного ТФ [42]. Ці клітинні відповіді слугують для безпосереднього зменшення запального процесу.

Позитивні терапевтичні ефекти аПС при ГП продемонстровано в різних моделях [5, 30, 94], проте інші дослідники не відзначили позитивного ефекту аПС на виживання [104]. Таким чином, дослідження з перевірки терапевтичних ефектів лікування аПС у тваринних моделях ГП дали різні результати.

Застосування активованого ПС у клініці при ГП було неефективним [15]. Проте, враховуючи, що у цьому рандомізованому клінічному дослідженні тільки 16 хворих отримували аПС, потрібна подальша оцінка ефективності препарату [65].

Модуляцію ФАТ також було вивчено при ГП в експерименті [97]. ФАТ являє собою рецепторозв'язувальний ліпід і вазодилататор, який активує базофіли, ендотеліальні клітини, тромбоцити і нейтрофіли. Пригнічення ФАТ відбувається за допомогою антагоніста або ферменту, який прискорює його деградацію (acetylhydrolase), знижує запалення, зменшує рівень прозапальних цитокинів [76], активування ферментів підшлункової залози [87], а також покращує виживання [27], гемодинаміку [88]. Проте у клініці застосування антагоністів ФАТ не мало позитивного ефекту [44].

Також було вивчено терапевтичний ефект зниження прозапальної активності тромбоцитів при збереженні їх гемостатичних властивостей. Запальну роль тромбоцитів продемонстровано в дослідженні, де введення супернатанту тромбоцитів мишам з недостатністю тромбоцитів відновлювало нормальний рекрутмент лейкоцитів [98]. У церулейновій моделі ГП виснаження тромбоцитів через антитіла (анти-GP1ba) зменшувало багато маркерів тяжкого ГП, включаючи рівень амілази, некроз ацинарних клітин, інтерстиціальні крововиливи у підшлунковій залозі, запальну інфільтрацію нейтрофілами, мієлопероксидазу підшлункової залози, запальний протеїн-2 макрофагів підшлункової залози (MIP-2), циркулюючі лейкоцити і нейтрофіли [89]. Це дослідження, поряд з іншими, показало, що тромбоцити мають прозапальну дію, викликаючи синтез хемокіну MIP-2 у клітинах підшлункової залози (макрофагах і ацинарних клітинах) [85, 92], головного сигналу для інфільтрації нейтрофілів і хемотаксису [20, 26]. Тому орієнтація на запальну природу тромбоцитів може мати терапевтичний потенціал у зниженні пошкодження підшлункової залози і тяжкості ГП [89].

Ефект інгібування фактора VIIa при експериментальному ГП було досліджено за умов інфузії тауродооксихолату [102]. Введення інгібітора фактора VII і N-ацетилцистеїну за 90 хв до індукції ГП викликало значне зниження рівня мієлопероксидази у віддалених органах, таких, як легені та клубова кишка, і зменшувало в плазмі крові рівні IL-6 і MIP-2 [102]. Це дослідження підтверджує, що коагулянтні медіатори можуть бути потенційною терапевтичною мішенню для зменшення тяжкості ГП.

Водночас вказано, що застосування рекомбінантного фактора VIIa значно покращує зовнішню коагуляцію в пацієнтів з тяжким ГП і знижує ризик кровотеч при некр-секвестректомії [10]. Проте фактор VIIa не поліпшує внутрішньої коагуляції і не зменшує смертності.

При таурохолатіндукованому експериментальному панкреатиті в щурів високі дози АТ III покращували виживання [81]. При церулейніндукованому ГП у щурів АТ III уповільнював вивільнення HMGB1 (high mobility group box 1 protein), а також інших прозапальних цитокинів і NO [14]. Коли АТ III зв'язується з ендогенними глікозаміногліканами ендотеліальних клітин, йому притаманні протизапальні ефекти, такі, як підвищене утворення простагліцину, зниження активування ядерного фактора κВ, а також зниження активування лейкоцитів та адгезії до ендотеліальних клітин [42]. Ця протизапальна дія зникає, коли АТ III зв'язується з екзогенним гепарином [49]. Проте аналіз рандомізованих досліджень не підтвердив ефективності АТ III у зменшенні загальної смертності хворих у критичному стані [13].

Наведені результати досліджень вказують на те, що порушення в коагуляції є характерною ознакою при ГП і пов'язані з тяжкістю захворювання. Результати експериментальних досліджень на тваринах і в клініці підтверджують, що модуляція гемостазу може забезпечити терапевтичну мішень для лікування ГП. Пригнічення каскаду згортання може запобігти внутрішньосудинному згортанню крові й запаленню в підшлунковій залозі та віддалених органах, тим самим попереджуючи виникнення системних ускладнень у пацієнтів з ГП.

Література:

1. Джарар Р. М. Коррекция системы гемостаза в лече- нии ранней стадии острого панкреатита / Р. М. Джарар, Е. А. Корымасов, Ю. В. Горбунов // Новости хирургии. — 2011. — Т. 19, № 2. — С. 43–49.
2. Значимость тромбоцитарных нарушений в прогнозе исхода острого панкреатита / Б. Б. Бромберг, Н. А. Май- стренко, Ю. Н. Шанин [и др.] // Регионарное кровообра- щение и микроциркуляция. — 2013. — № 12. — С. 4–10.
3. Нарушения в системе гемостаза у больных острым панкреатитом и ее коррекция / С. В. Авакимян, Г. К. Ка- рипиди, В. А. Авакимян [и др.] // Кубанский науч. мед. вестн. — 2013. — № 7. — С. 38–40.
4. Abdalla S. E. Coagulation profile (PT, APTT, fibrinogen level and platelets count) in Sudanese patients with acute pancreatitis / S. E. Abdalla, H. T. Adam, E. A. Abdelgadir // Merit. Res. J. Microbiol. Biol. Sci. — 2013. — Vol. 2. — P. 1–4.
5. Activated protein C, an anticoagulant polypeptide, ameliorates severe acute pancreatitis via regulation of mitogen-activated protein kinases / P. Chen, Y. Zhang, M. Qiao, Y. J. Yuan // Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 887–896.
6. Activated protein C improves the severity of severe acute pancreatitis via upregulating the expressions of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin // C. Ping, Z. Yongping, Q. Minmin [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2010. — Vol. 55. — P. 1599–1609.
7. Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) is associated with inflammatory markers in

- inflammatory bowel diseases: TAFIa level in patients with IBD / D. Owczarek, A. Undas, J. H. Foley [et al.] // *Crohn's Colitis*. — 2011. — Vol. 6. — P. 13–20.
8. Acute pancreatitis: bench to the bedside / S. J. Pandol, A. K. Saluja, C. W. Imrie, P. A. Banks // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 132. — P. 1127–1151.
9. Adams R. L. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants / R. L. Adams, R. J. Bird // *Nephrology (Carlton)*. — 2009. — Vol. 14. — P. 462–470.
10. A double-blind, randomized, controlled study to explore the efficacy of rFVIIa on intraoperative blood loss and mortality in patients with severe acute pancreatitis / J. Lu, L. M. Liao, Y. X. Geng [et al.] // *Thromb. Res.* — 2014. — Vol. 133. — P. 574–578.
11. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis / E. Akbal, S. Demirci, E. Koçak [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 2013. — Vol. 24. — P. 243–246.
12. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis / K. Mimidis, V. Papadopoulos, J. Kotsianidis [et al.] // *Pancreatol.* — 2004. — Vol. 4. — P. 22–27.
13. Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis / A. Afshari, J. Wetterslev, J. Brok, A. Moller // *BMJ*. — 2007. — Vol. 335. — P. 1248–1251.
14. Antithrombin III prevents cerulein-induced acute pancreatitis in rats / S. Hagiwara, H. Iwasaka, C. Shingu [et al.] // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38. — P. 746–751.
15. APCAP-activated protein C in acute pancreatitis: a double-blind randomized human pilot trial / V. Pettilä, L. Kyhälä, M. L. Kylänpää [et al.] // *Crit. Care*. — 2010. — Vol. 14. — P. 139.
16. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis / K. Maeda, M. Hirota, A. Ichihara [et al.] // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 32. — P. 87–92.
17. Babu B. I. Functional protein C levels during the early phase of clinical acute pancreatitis / B. I. Babu, K. Siriwardena // *Pancreas*. — 2010. — Vol. 39. — P. 1077–1081.
18. Bajzar L. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent / L. Bajzar, M. E. Nesheim, P. B. Tracy // *Blood*. — 1996. — Vol. 88. — P. 2093–2100.
19. Bhatia M. Acute pancreatitis as a model of SIRS / M. Bhatia // *Front. Biosci.* — 2009. — Vol. 14. — P. 2042–2050.
20. Bhatia M. Treatment with antileukinate, a CXCR2 chemokine receptor antagonist, protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury / M. Bhatia, A. Hegde // *Regul. Pept.* — 2007. — Vol. 138. — P. 40–48.
21. Bockman D. E. Ultrastructure of human acute pancreatitis / D. E. Bockman, M. Büchler, H. G. Beger // *Int. J. Pancreatol.* — 1986. — Vol. 1. — P. 141–153.
22. Bouma B. N. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U) / B. N. Bouma, C. Meijers // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — Vol. 1. — P. 1566–1574.
23. Butenas S. Active tissue factor in blood? / S. Butenas, K. G. Mann // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — P. 1155–1156.
24. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer / T. Salomone, P. Tosi, G. Palareti [et al.] // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 26. — P. 111–116.
25. Conversion of antithrombin from an inhibitor of thrombin to a substrate with reduced heparin affinity and enhanced conformational stability by binding of a tetradecapeptide corresponding to the P1 to P14 region of the putative reactive bond loop of the inhibitor / I. Bjork, K. Ylinenjarvi, S. T. Olson, P. E. Bock // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267. — P. 1976–1982.
26. Critical role of CXC chemokines in endotoxemic liver injury in mice / X. Li, D. Klintman, Q. Liu [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* — 2004. — Vol. 75. — P. 443–452.
27. Dabrowski A. The effect of platelet activating factor antagonist (BN 52021) on acute experimental pancreatitis with reference to multiorgan oxidative stress / A. Dabrowski, A. Gabryelewicz, L. Chyczewski // *Int. J. Pancreatol.* — 1995. — Vol. 17. — P. 173–180.
28. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* — 2012. — Vol. 19. — P. 259–265.
29. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure / D. Radenkovic, D. Bajec, N. Ivancevic [et al.] // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38. — P. 655–660.
30. Decreased inflammation and improved survival with recombinant human activated protein C treatment in experimental acute pancreatitis / G. Alsfasser, A. L. Warshaw, S. Thayer [et al.] // *Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 141. — P. 670–676.
31. Del Giudice L. A. The role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in health and disease states / L. A. Del Giudice, G. A. White // *J. Vet. Emerg. Crit. Care*. — 2009. — Vol. 19. — P. 23–29.
32. de Stoppelaar S. F. The role of platelets in sepsis / S. F. de Stoppelaar, C. van Veer, T. van der Poll // *Thromb. Haemost.* — 2014. — Vol. 112. — P. 666–677.
33. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis / D. Radenkovic, D. Bajec, A. Karamarkovic [et al.] // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 29. — P. 152–156.
34. Dual mechanism of integrin α IIb β 3 closure in procoagulant platelets / N. J. Mattheij, K. Gilio, R. van Kruchten [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2013. — Vol. 288. — P. 13325–13336.
35. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard, J. L. Vincent, P. F. Laterre [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344. — P. 699–709.
36. Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis / H. Sawa, T. Ueda, Y. Takeyama [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 575–581.
37. Ellery P. E. Tissue factor pathway inhibitor: then and now / P. E. Ellery, M. J. Adams // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2014. — Vol. 40. — P. 881–886.
38. Endotoxin and thrombin elevate rodent endothelial cell protein C receptor mRNA levels and increase receptor shedding in vivo / J. M. Gu, Y. Katsuura, G. L. Ferrell

- [et al.] // *Blood*. — 2000. — Vol. 95. — P. 1687–1693.
39. Esmon C. T. Coagulation inhibitors and inflammation / C. T. Esmon // *Biochem. Soc. Trans.* — 2005. — Vol. 33 (Pt 2). — P. 401–405.
 40. Esmon C. T. The endothelial cell protein C receptor / C. T. Esmon // *Thromb. Haemost.* — 2000. — Vol. 83. — P. 639–643.
 41. Esmon C. T. The impact of the inflammatory response on coagulation / C. T. Esmon // *Thromb. Res.* — 2004. — Vol. 114. — P. 321–327.
 42. Esmon C. T. The interactions between inflammation and coagulation / C. T. Esmon // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 131. — P. 417–430.
 43. Esmon C. T. The protein C pathway / C. T. Esmon // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 44–48.
 44. Evaluation of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis / S. Sherman, W. M. Alazmi, G. A. Lehman [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 69, 3 Pt 1. — P. 462–472.
 45. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis / G. R. Bernard, B. D. Margolis, H. M. Shanies [et al.] // *Chest*. — 2004. — Vol. 125. — P. 2206–2216.
 46. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis — Task Force on Anticoagulants in Heart Disease / R. De Caterina, S. Husted, L. Wallentin [et al.] // *Thromb. Haemost.* — 2013. — Vol. 109. — P. 569–579.
 47. Granger J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // *Shock*. — 2005. — Vol. 24, Suppl. 1. — P. 45–51.
 48. Griffin J. H. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways / J. H. Griffin, B. V. Zlokovic, L. O. Mosnier // *Int. J. Hematol.* — 2012. — Vol. 95. — P. 333–345.
 49. Hooper K. An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis / K. Hooper, S. Bateman // *J. Vet Emerg. Crit. Care*. — 2005. — Vol. 15. — P. 83–91.
 50. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation / T. Ikezoe // *J. Intensive Care*. — 2015. — Vol. 3. — 8 p.
 51. Importance of platelet aggregation in patients with end-stage renal disease / Z. Martinović, N. Basić-Jukić, D. B. Pavlović, P. Kes // *Acta Clin. Croat.* — 2013. — Vol. 52. — P. 472–477.
 52. Infection and inflammation and the coagulation system / M. Levi, T. T. Keller, E. van Gorp [et al.] // *Cardiovasc. Res.* — 2003. — Vol. 60. — P. 26–39.
 53. Jurk K. Analysis of platelet function and dysfunction / K. Jurk // *Hamostaseologie*. — 2015. — Vol. 35. — P. 60–72.
 54. Kubier A. Endogenous anticoagulants / A. Kubier, M. O'Brien // *Top. Companion Anim. Med.* — 2012. — Vol. 27. — P. 81–87.
 55. Leung L. L. Regulation of tissue inflammation by thrombin-activatable carboxypeptidase B (or TAFI) / L. L. Leung, T. Nishimura, T. Myles // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 632. — P. 61–69.
 56. Levi M. Coagulation in patients with severe sepsis / M. Levi, Tv. Poll // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2015. — Vol. 41. — P. 9–15.
 57. Levi M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi, H. ten Cate // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 586–592.
 58. Lisman T. Activation and regulation of hemostasis in acute liver failure and acute pancreatitis / T. Lisman, R. J. Porte // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2010. — Vol. 36. — P. 437–443.
 59. Lwaleed B. A. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and involvement in disease / B. A. Lwaleed, P. S. Bass // *J. Pathol.* — 2006. — Vol. 208. — P. 327–339.
 60. Madsen J. J. Tissue factor activates allosteric networks in factor VIIa through structural and dynamic changes / J. J. Madsen, E. Persson, O. H. Olsen // *J. Thromb. Haemost.* — 2015. — Vol. 13. — P. 262–267.
 61. Makhija R. Cytokine storm in acute pancreatitis / R. Makhija, A. N. Kingsnorth // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2002. — Vol. 9. — P. 401–410.
 62. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis / Y. Beyazit, A. Sayilir, S. Torun [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 36. — P. 162–168.
 63. Mechanism of tissue factor production by monocytes stimulated with neutrophil elastase / J. Kawata, M. Aoki, Y. Ishimaru [et al.] // *Blood Cells Mol. Dis.* — 2015. — Vol. 54. — P. 206–209.
 64. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis / G. Lippi, E. J. Falavero, M. Franchini, C. Guidi // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2009. — Vol. 35. — P. 9–22.
 65. Miranda C. J. Recombinant human activated protein C as a disease modifier in severe acute pancreatitis: systematic review of current evidence / C. J. Miranda, B. I. Babu, A. K. Siriwardena // *Pancreatol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 119–123.
 66. Mohan Rao L. V. Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor / L. V. Mohan Rao, C. T. Esmon, U. R. Pendurthi // *Blood*. — 2014. — Vol. 124. — P. 1553–1562.
 67. Mondino A. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology / A. Mondino, F. Blasi // *Trends Immunol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 450–455.
 68. Monocytes regulate systemic coagulation and inflammation in abdominal sepsis / Y. Wang, O. Ö. Braun, S. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2015. — Vol. 308. — P. 540–547.
 69. Monroe D. M. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets / M. Monroe, M. Hoffman, H. R. Roberts // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. — 1996. — Vol. 7. — P. 459–464.
 70. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis / M. Nesheim // *Chest*. — 2003. — Vol. 124, Suppl. 3. — P. 33–39.
 71. Of von Willebrand factor and platelets / Bryckaert, J. P. Rosa, C. V. Denis, P. J. Lenting // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2015. — Vol. 72. — P. 307–326.
 72. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications / T. Foitzik, G. Eibl, B. Hotz [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2002. — Vol. 47. — P. 130–138.
 73. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor as an indicator of inflammation and disease severity in acute

- pancreatitis / A. Sayilir, Y. Beyazita, Y. Yesil [et al.] // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 36. — P. 498–504.
74. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen levels in diabetic foot ulcers / M. Erdogan, S. Solmaz, A. Canataroglu [et al.] // Endocrine. — 2010. — Vol. 37. — P. 449–454.
75. Plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with acute pancreatitis / T. Yasuda, T. Ueda, K. Kamei [et al.] // J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 44. — P. 1071–1079.
76. Platelet activating factor antagonism reduces the systemic inflammatory response in a murine model of acute pancreatitis / J. S. Lane, K. E. Todd, B. Gloor [et al.] // J. Surg. Res. — 2001. — Vol. 99. — P. 365–370.
77. Platelet activation by human pancreatic fluid / R. A. Prinz, J. Fareed, A. Rock [et al.] // J. Surg. Res. — 1984. — Vol. 37. — P. 314–319.
78. Platelet activation in acute pancreatitis / J. Osada, U. Wereszczynska-Siemiatkowska, A. Dabrowski, M. I. Dabrowska // Pancreas. — 2012. — Vol. 8. — P. 1319–1324.
79. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis / S. S. Badhal, S. Sharma, A. Saraya, A. K. Mukhopadhyay // Trop. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 33. — P. 193–199.
80. Protease-activated receptor (PAR) 1 and PAR4 differentially regulate factor V expression from human platelets / M. Duvernay, S. Young, D. Gailani [et al.] // Mol. Pharmacol. — 2013. — Vol. 83. — P. 781–792.
81. Protective effect of antithrombin III in acute experimental pancreatitis in rats / W. K. Bleeker, J. Agterberg, G. Rigtter [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 1992. — Vol. 37. — P. 280–285.
82. Protein C activation during the initial phase of experimental acute pancreatitis in the rabbit / L. H. Ottesen, E. M. Bladbjerg, M. Osman [et al.] // Dig. Surg. — 1999. — Vol. 16. — P. 486–495.
83. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective / S. C. Christiaans, B. M. Wagener, C. T. Esmon, J. F. Pittet // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. — 2013. — Vol. 305. — P. 455–466.
84. Protein S and factor V in regulation of coagulation on platelet microparticles by activated protein C / S. Somajo, R. L. Koshiar, E. Norström, B. Dahlbäck // Thromb. Res. — 2014. — Vol. 134. — P. 144–152.
85. Ramnath R. D. Substance P treatment stimulates chemokine synthesis in pancreatic acinar cells via the activation of NF-kappaB / R. D. Ramnath, M. Bhatia // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2006. — Vol. 291. — P. 1113–1119.
86. Recombinant tissue factor pathway inhibitor reduces lipopolysaccharide-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation / P. Enkhbaatar, K. Okajima, K. Murakami [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 162. — P. 1752–1759.
87. Role of endogenous platelet-activating factor in caerulein-induced acute pancreatitis in rats: protective effects of a PAF-antagonist / K. Fujimura, Y. Kubota, M. Ogura [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1992. — Vol. 7. — P. 199–202.
88. Role of platelet-activating factor in hemodynamic derangements in an acute rodent pancreatic model / G. Ais, A. Lopez-Farre, D. Gomez-Garre [et al.] // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 181–187.
89. Role of platelets in experimental acute pancreatitis / A. Abdulla, D. Awla, H. Hartman [et al.] // Br. J. Surg. — 2011. — Vol. 98. — P. 93–103.
90. Roll, adhere, spread and contract: structural mechanics of platelet function / S. Sorrentino, J. D. Studt, O. Medalia, K. Tanuj Sapra // Eur. J. Cell Biol. — 2015. — Vol. 94. — P. 129–138.
91. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease / M. Schuliga // Mediators Inflamm. — 2015. — 2015, ID 437695. — 9 p.
92. Sun J. Blockade of neurokinin-1 receptor attenuates CC and CXC chemokine production in experimental acute pancreatitis and associated lung injury / J. Sun, M. Bhatia // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2007. — Vol. 292. — P. 143–153.
93. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis / S. Zeerleder, V. Schroeder, C. E. Hack [et al.] // Thromb. Res. — 2006. — Vol. 118. — P. 205–212.
94. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis / L. Yamanel, M. R. Mas, B. Comert [et al.] // Crit. Care. — 2005. — Vol. 9. — P. 184–190.
95. The in vitro effect of fibrinogen, factor XIII and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor on clot formation and susceptibility to tissue plasminogen activator induced fibrinolysis in hemodilution model / B. Shenkman, T. Livnat, A. Lubetsky [et al.] // Blood Coagul. Fibrinolysis. — 2012. — Vol. 23. — P. 370–378.
96. The linker connecting the two kringle plays a key role in prothrombin activation / N. Pozzi, Z. Chen, L. A. Pelc [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2014. — 111. — P. 7630–7635.
97. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists / C. Chen, S. H. Xia, H. Chen, X. H. Li // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 4735–4738.
98. The role of platelets in leukocyte recruitment in chronic contact hypersensitivity induced by repeated elicitation / R. Tamagawa-Mineoka, N. Katoh, E. Ueda [et al.] // Am. J. Pathol. — 2007. — Vol. 170. — P. 2019–2029.
99. Thrombin generation in vitro and in vivo, and disturbed tissue factor regulation in patients with acute pancreatitis / O. K. Lindström, E. M. Tukiainen, M. L. Kylänpää [et al.] // Pancreatol. — 2011. — Vol. 11. — P. 557–566.
100. Thrombin-induced interleukin 1beta synthesis in platelet suspensions: impact of contaminating leukocytes / D. Pillitteri, S. Bassus, K. Boller [et al.] // Platelets. — 2007. — Vol. 18. — P. 119–127.
101. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis / E. Andersson, J. Axelsson, G. Eckerwall [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16. — P. 6128–6134.
102. Treatment with anti-factor VIIa in acute pancreatitis in rats: blocking both coagulation and inflammation? / E. Andersson, J. Axelsson, L. C. Pedersen [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 765–770.
103. Upregulated but insufficient generation of activated protein C is associated with development of multiorgan failure in severe acute pancreatitis / O. Lindstrom,

- L. Kylanpaa, P. Mentula [et al.] // Crit. Care. — 2006. — Vol. 10. — P. 16.
104. Use of activated protein C has no avail in the early phase of acute pancreatitis / S. Akay, O. Ozutemiz, C. Yenisey [et al.] // HPB. — 2008. — Vol. 10. — P. 459–463.
105. Utility of clot formation and lysis assay to monitor global coagulation state of patients with severe acute pancreatitis / R. Zhu, S. Wei, C. Wu [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2012. — Vol. 57. — P. 1399–1403.
106. Vadivel K. Structural biology of factor VIIa/tissue factor initiated coagulation / K. Vadivel, S. P. Bajaj // Front. Biosci. (Landmark Ed). — 2012. — Vol. 17. — P. 2476–2494.
107. Vascular endothelial injury and apoptosis in rats with severe acute pancreatitis / N. Ge, Q. Xia, Z. Yang [et al.] // Gastroenterol. Res. Pract. — 2015. — ID 235017. — 6 p.
108. Webster N. R. Inflammation and the coagulation system / N. R. Webster // Br. J. Anesth. — 2002. — Vol. 89. — P. 216–220.
109. Wright K. M. Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis / K. M. Wright, J. S. Friedland // Leukoc. Biol. — 2004. — Vol. 75. — P. 1086–1092.
110. Yan S. L. Platelet activation and platelet-leukocyte aggregation elicited in experimental colitis are mediated by interleukin-6 / S. L. Yan, J. Russell, D. N. Granger // Inflamm. Bowel Dis. — 2014. — Vol. 20. — P. 353–362.

УДК 616.37–002–036.11–07:616.151.5–07

UA **Порушення в гемостазі у хворих на гострий панкреатит і шляхи корекції**

С. М. Чуклін, Б. Я. Підгірний, С. С. Чуклін
Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна

Ключові слова: гострий панкреатит, тромбоцити, коагуляція, фібриноліз, антикоагулянти

В огляді літератури наведено експериментальні та клінічні дані про зміни в системі гемостазу при гострому панкреатиті. Розглянуто причини гемостазіологічних порушень, визначено можливі шляхи корекції. Порушення в коагуляції є характерною ознакою при гострому панкреатиті й пов'язані з тяжкістю захворювання. Результати експериментальних досліджень на тваринах і клінічні дані підтверджують, що модуляція гемостазу може забезпечити терапевтичну мішень для лікування цієї патології. Пригнічення каскаду згортання може запобігти внутрішньосудинному згортанню крові й запаленню в підшлунковій залозі та віддалених органах, тим самим попереджуючи системні ускладнення у хворих на гострий панкреатит.

УДК 616.37–002–036.11–07:616.151.5–07

RU **Нарушения в гемостазе у больных острым панкреатитом и пути коррекции**

С. Н. Чулкин, Б. Я. Пидгирный, С. С. Чулкин
Львовская областная клиническая больница

Ключевые слова: острый панкреатит, тромбоциты, коагуляция, фибринолиз, антикоагулянты

В обзоре литературы представлены экспериментальные и клинические данные об изменениях в системе гемостаза при остром панкреатите. Рассмотрены причины гемостазиологических нарушений, определены возможные пути коррекции. Нарушения в коагуляции являются характерным признаком при остром панкреатите и связаны с тяжестью заболевания. Результаты экспериментальных исследований на животных и клинические данные подтверждают, что модуляция гемостаза может обеспечить терапевтическую мишень для лечения этой патологии. Угнетение каскада свертывания может предотвратить внутрисосудистое свертывание крови и воспаление в поджелудочной железе и отдаленных органах, тем самым предупреждая системные осложнения у больных острым панкреатитом.

EN **Hemostasis disturbances in patients with acute pancreatitis and the ways of their correction**

S. M. Chuklin, B. Y. Pidhirnyi, S. S. Chuklin
Lviv Regional Clinical Hospital

Key words: acute pancreatitis, platelets, coagulation, fibrinolysis, anticoagulants

The literature review imposed the experimental and clinical data on the changes in the hemostatic system at acute pancreatitis. The reasons of hemostatic disorders and possible ways of its correction were identified. Disturbance in the coagulation is a feature at acute pancreatitis and is associated with disease severity. The results of experimental studies in animals and clinical studies suggest that modulation of hemostasis can provide a therapeutic target for the treatment of this disease. Inhibition of the coagulation cascade can prevent intravascular coagulation and inflammation in the pancreas and distant organs, thereby preventing systemic complications in patients with acute pancreatitis.