

Состояние системы гемостаза у больных острым деструктивным панкреатитом

С.С.Щербаков

Одесский национальный медицинский университет, кафедра анестезиологии,
интенсивной терапии с последипломной подготовкой
Одесса, Украина

В статье изложены основные механизмы нарушения системы гемостаза у больных острым деструктивным панкреатитом, историческая оценка и современные взгляды на этот вопрос.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, тромбозы, кровотечения, системный воспалительный ответ.

ВВЕДЕНИЕ

История изучения вопроса о состоянии системы гемостаза и фибринолиза у больных с острым деструктивным панкреатитом (ОДП) в научной литературе насчитывает более 50 лет. Несмотря на развитие современной науки и технологий, эта проблема остается нерешенной. Расстройства макро- и микрогемодинамики являются основными звеньями патогенеза при разных формах острого панкреатита (ОП), которые определяют его тяжесть, быстроту течения и прогноз [8].

ИСТОРИЯ ВОПРОСА НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ОДП

О.И.Елецкая (1961), А.Л.Дехтярь (1965), А.С.Бунин (1967), А.Д.Барышникова (1969) [1] последовательно раскрывают проблематику тромбозов и кровотечений при ОП, обозначают ее значимость в лечении и прогнозе заболевания, уделяют внимание как свертывающей системе, так и фибринолитической, исследуя этот вопрос, в том числе и при помощи тробоэластографии (ТЭГ). К.Раби (1974) ссылается на исследования Levy и Vairel, а также на собс-

твенные 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 [29].

В 1978 г. В.И.Филин и соавт. [34] подвергли анализу тромбгеморрагические осложнения 4800 больных с ОП и холецистопанкреатитом. Среди тромбгеморрагических осложнений (ТГО) 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, тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и ее ветвей, острые нарушения мозгового кровообращения, прочие тромбозы. Авторы указывают на тот факт, что кровотечения и тромбозы не могут считаться редкими осложнениями острого панкреатита. Лишь профузные кровотечения наблюдались 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. ТГО 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.

Д.М.Алиханов (1981) после анализа сути проблемы ТГО при ОДП приходит к выводам о единстве калликреин-кининовой, тромбинообразующей и плазминообразующей систем [1]. Что же касается деструктивных форм ОП, нередко осложняющихся геморрагическими проявлениями

ями (геморрагический панкреатит и панкреонекроз), то автор указывает на присутствие в научной литературе различных точек зрения. Если одни авторы утверждают, что все без исключения формы острого панкреатита характеризуются выраженной гиперкоагуляцией и депрессией фибринолиза, то другие признают, что деструктивный геморрагический панкреатит, особенно в поздних фазах своего развития, сопровождается либо угнетением коагуляции и усилением фибринолиза, либо гипокоагуляцией и снижением фибринолитического потенциала.

Изучение влияния трипсина на систему гемокоагуляции показало, что даже ничтожная концентрация трипсина в плазме (0,5 мкг/мл) обладает выраженной прокоагулянтной активностью, в то время как повышение уровня трипсина в крови вызывает локализованное (в ПЖ) и рассеянное внутрисосудистое свертывание крови, от степени которого и зависит стадия, форма и клиническая симптоматология ОП.

Д.П.Павловский в 1986 г. провел гемостазиологические исследования у 67 больных с различными формами ОП, включая 33 больных с гнойным (21 больной) и геморрагическим (12 больных) ОДП [22]. Характер фазовых изменений процессов гемокоагуляции и гемостаза выявил при остром отеке ПЖ гиперкоагуляцию, угнетение фибринолитической активности крови. Гнойный панкреонекроз сопровождался ускорением процесса гемокоагуляции и активацией внутрисосудистого свертывания крови, в то время как антикоагулянтная и фибринолитическая активность крови находилась в состоянии депрессии. Развитие геморрагического панкреонекроза сопровождалось выраженной гипокоагулемией, значительно ускорился фибринолиз, что исследователь объясняет не только проявлением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), но и непосредственной активацией трипсином, в избытке поступающим в кровоток на этой стадии заболевания. Также приводятся сведения, указывающие на то, что своевременное применение гепарина предотвращает развитие геморрагического панкреатита. Делается вывод о том, что нарушения гемостаза при ОП протекают по механизму развития ДВС-синдрома: отечная форма, гнойный панкреонекроз соответствует I фазе, геморрагический панкреонекроз — II фазе ДВС-синдрома.

В клиническом обзоре 1987 г. Д.П.Павловским постулируется тезис о единстве калликrein-кининовой, тромбинообразующей и плазминообразующей систем [23]. Также приводятся

различные точки зрения на проблему кровотечений при ОДП: результат ли это гипокоагуляции, аррозии сосудов или усиленного фибринолиза и принадлежат ли эти явления разным формам ОДП или могут сочетаться в одной, быть звеньями одного процесса.

Л.Д.Петрушова (работы 1984, 1988 гг.) приводит данные двух исследований состояния гемостаза у больных с ОП. В первом исследовано 70 больных с ОП (32 больных с ОДП). Показано преимущество схем лечения с включением в них трентала и компламина. Достоверно по сравнению с контрольной группой сокращены сроки лечения, отмечена лучшая динамика показателей свертываемости. Второе исследование включило 140 пациентов с ОП. У больных исследовали коагулограмму, фибринолитическую активность крови по Котовщиковой. Состояние микроциркуляции оценивали при помощи бульбарной капилляроскопии, изучения проницаемости сосудистой стенки для воды и белка, динамической функции тромбоцитов, Z-потенциала форменных элементов крови. По данным микроангиоскопии обнаруживались микротромбы (72,6% наблюдений), сладж-феномен (67,8%), периваскулярный отек (70,23%), артериоловеноулярные шунты (60,8%) при изменении числа функционирующих капилляров у 60,7% больных. Кровоизлияния отмечены у 25% больных. Сделан вывод о том, что высокая частота обнаружения у больных с ОП сладж-феномена и микротромбов указывает на наличие у них ДВС-синдрома [24, 25].

Основными факторами, связывающими патогенез ОДП и нарушения в системе гемостаза и фибринолиза, являются:

- прямое влияние панкреатических ферментов на каскады коагуляции, активацию факторов и повреждение эндотелия;
- патологическая болевая стимуляция (вегетативная, симпатическая) и хемостимуляция в ходе «ферментного взрыва» образует «порочный круг» и способствует дополнительному высвобождению медиаторов воспаления и БАВ, влияющих на коагуляционный статус;
- метаболическая, эндокринная и воспалительная составляющие синдрома системного воспалительного ответа;
- парез кишечника, ВБГ приводит к замедлению кровотока в системе нижней полой вены (стаз) и ишемии органов брюшной полости;
- явления панкреатогенного шока вызывают синдром капиллярной утечки, нарушения микроциркуляции во всем организме, приводя к патологии гемостаза.

ИЗУЧЕНИЕ ФОРМЕННЫХ ЭЛЕМЕНТОВ КРОВИ И ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОДП

М.А.Осадчук (2000) и соавт. 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 простаглицлина, простаглицлиноподобных веществ сосудистой стенки и тромбосана А кровяными пластинками, чем определяется склонность к тромбообразованию [20].

Л.Керекес (2001) с коллегами изучали гемостазиологические изменения, антиоксидантную активность крови и уровень панкреатических ферментов у больных с острым и хроническим панкреатитом на 1, 3 и 7 день 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 ПЖ, а также с процессами защиты организма от свободных радикалов [48].

Л.А.Фаустов и соавт. 2002 г. выяснили особенности сосудистого компонента обострений хронического панкреатита (ХП). Обострение ХП характеризуется пре- и постпрандиальной недостаточностью спланхического кровотока. По данным морфологического исследования резецированных участков ПЖ было установлено, что наиболее распространенным изменением внутриорганных артериальных стволов ПЖ является гипертрофия мышечного слоя, гиперэластоз, дистонические изменения артерий среднего и малого калибра. Артериальный отдел микроциркуляторного русла с чередующимися участками спазма и пареза сосудов, стаза крови в них соседствовал с очагами периваскулярных изменений и отека. Наблюдались инвагинаты артерий в виде внедрения спазмированного проксимального участка артерии в паретически расширенный дистальный. Инвагинированная часть сосуда оказывалась вывернутой, внутренняя эластическая мембрана и интима располагались по наружной поверхности инвагината. Данные изменения наблюдались в 30% случаев, что позволило сделать вывод о существенных,

возможно, первичных нарушениях кровоснабжения ПЖ при обострении ХП [14, 33].

О.А.Тарабрин (1998), С.С.Мондоева (2008) считают, что в норме антикоагулянтная и анти-тромботическая способность эндотелия преобладает над его прокоагулянтными свойствами. Однако под действием повреждающих факторов изменяется фенотип эндотелиального слоя и проявляется его прокоагулянтная активность. Повреждение эндотелия может быть результатом воздействия различных факторов: механической травмы сосудов, воздействия провоспалительных цитокинов, эндотоксинов и других компонентов клеточной стенки бактерий, иммунных комплексов [16, 32].

К.Мимидис, V.Пападопулос et al. начиная с 2004 г. в течение нескольких лет публикуют результаты исследований состояния тромбоцитов у больных с ОП. Авторы описали группу из 54 пациентов с ОП. 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, компенсированному немедленным ответом костного мозга [53].

К.Мимидис и соавт. [52] сообщают о выявлении статистически достоверных различий в агрегации и адгезии тромбоцитов между группами здоровых и больных со среднетяжелым ОП. Позднее (в 2007 г.) те же авторы [46], рассматривая местные и системные проявления гемостатических нарушений в течение ОП, 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. L.R.Liu и S.H.Xia обсуждают роль тромбоцитактивирующего 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. Высказано предположение, что использование при лечении ОП антагонистов рецепторов ТАФ может значительно уменьшить местные и системные события, происходящие при ОП [50].

Т.Наскерт и соавт. в 2007 г. сообщают об исследовании, посвященном изучению функциональной активности тромбоцитов и их взаимодействию с сосудистой стенкой при остром экспериментальном панкреатите, вызывавшемся церулином и гликодиоксихинолиновой кислотой. Уровень тромбоксана 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 [43].

Существенным является то, что в запуске свертывания крови основную роль играет взаимодействие тканевого фактора (TF), эндотелия сосудов и лейкоцитов [38]. В качестве системных активирующих факторов выступают коагуляционные протеины, тромбоциты, тучные клетки, системы контактной активации (продукция брадикинина) и активации комплемента.

В процессе гемокоагуляции происходит не только активация тромбоцитов и образование фибрина, но также активация эндотелия и лейкоцитов [61]. Было показано, что взаимодействие между воспалительными клетками крови и тромбоцитами имеет очень важное значение в генерации тромбина, поскольку ингибция этого взаимодействия препятствует тромбообразованию как в артериях, так и в венах [59]. Опосредованная тромбином активация эндотелия, в свою очередь, усиливает адгезию лейкоцитов и, следовательно, воспалительный ответ за счет обнажения P- и S-селектинов [31, 59]. В случае активации СВ наблюдается снижение системного сосудистого тонуса и повреждение эндотелия сосудов на дистанции от первичного очага.

Эта активация включает, в частности, высвобождение нейтрофилами большого количества TF и цитокинов, обладающих мощным повреждающим действием на ткани, а также сосудистым эффектом (снижение АД, повышение проницаемости сосудов, уменьшение венозного возврата) [42]. Дополнительное высвобождение TF активированным эндотелием приводит к активации внешнего пути свертывания крови и способствует выработке тромбина во всем внутрисосудистом пространстве. Тромбин является мощным стимулятором формирования фактора, активирующего тромбоциты (PAF). Воздействие на нейтрофилы посредством селектинов делает их более чувствительными к PAF, что приводит к высвобождению ими протеаз и оксидантов, усиливающих активацию и повреждение эндотелия [31].

Т.Д.Дуенсинг и соавт. (1999) провели исследование изменений экспрессии молекул тромбоцитарно-эндотелиальной адгезии 1 (в англоязычной литературе PСAM-1 — то же, что CD31) на полиморфноядерных лейкоцитах (ПЯЛ) в периферическом и панкреатическом капиллярном кровообращении у крыс с острым отечным панкреатитом (ООП). Был сделан вывод о разнонаправленности изменений экспрессии PСAM-1 на ПЯЛ между панкреатическим капиллярным и периферическим кровообращением при ООП [37].

ДВС СИНДРОМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОДП

В работе Т.В.Ниловой и соавт. (2001) отмечено, что у больных ХП по данным тромбоэластограммы четко прослеживается гиперкоагуляционный синдром: более чем двукратное уменьшение времени реакции, образования сгустка, константы коагуляции и общей константы свертывания крови. В период обострения ХП повышается свертывающая активность крови с одновременным угнетением активности фибринолиза. Повышается агрегация тромбоцитов, нарушаются реологические свойства крови, ее вязкость, изменяются физико-химические свойства эритроцитов [18].

Авторы показали, что у больных с ХП содержание фибриногена и эластичность сгустка повышаются в пределах 60% и 70% соответственно. У больных с ХП с наличием калькулеза в ПЖ, кист, панкреатогенного сахарного диабета явления гиперкоагуляции были более выраженными: эластичность сгустка увеличивалась на 220%, на 174% повышалось содержание фибриногена, показатели общей константы свертывания крови уменьшались на 62% [36].

В 2003 г. Б.С.Брискин и соавт. [2], 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.

Б.С.Брискин и соавт. рассматривали изменения в коагуляционном звене у больных с ОП. Указанные авторами динамические изменения показателей гемостаза выявляют признаки развивающегося у больных ДВС-синдрома [2-6].

D.Radenkovic с соавт. (2004) оценивали гемостатические расстройства у пациентов, по-

лучавших хирургическое лечение по поводу тяжелого панкреонекроза. Выполнялись последовательные измерения параметров коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза: ПВ, АЧТВ, фибриногена, АТ III, протеина С, ингибитора активатора плазмогена-1 (ИАП-1), d-димера, a₂-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 [55].

Л.В.Молчанова и соавт. (2004) исследовали плазму крови 17 больных с панкреатитом в динамике в течение 2 месяцев постренимационного периода. Выявлено достоверное различие АВР в день поступления в РАО у выживших (1 группа) и погибших (2 группа) больных, причем в 1 группе впоследствии наблюдалось укорочение этого времени, а во 2 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 суткам. 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. Также авторы 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 [15].

Наконец, в работе Т.В.Ниловой и З.Д.Кондрашовой опубликованы результаты исследования содержания фибриногена в сыворотке крови, состояния системы гемокоагуляции и оксидазной активности церулоплазмينا у 80 пациентов с ХП различной этиологии. В описанном исследовании присутствие церулоплазмينا определялось по наличию парафенилин-диаминоксидазы. Было показано, что в острой стадии заболевания оксидазная активность церулоплазмينا увеличивается в зависимости от тяжести заболевания, ее продолжительности и от наличия осложнений. Увеличение антиоксидантной активности белка сопровождалось

гиперкоагуляцией и увеличением содержания фибриногена [19].

В обзоре Т.Фуџи (2004) ДВС-синдром рассматривается как один из возможных исходов коагуляционно-фибринолитических отклонений при ОП. Анализ приведенных источников показывает, что 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 ОДП, однако направленность этой связи до сих пор не может считаться однозначно определенной. Насчет генеза геморрагического панкреатита высказываются порой противоположные мнения: от истощения свертывающей системы, активации фибринолиза, действия высоких концентраций трипсина и аррозивных процессов до различных вариантов их сочетания. Высокая степень неопределенности и влияния на исход заболевания требует не только дальнейшего глубокого изучения состояния системы гемостаза и фибринолиза в целом, но и вдумчивого анализа ситуации у каждого конкретного больного [11].

Согласно данным С.В.Свиридова (2005), при панкреонекрозе расстройства микроциркуляции развиваются последовательно и уже через 6 часов от начала заболевания наблюдаются во всех органах и тканях. Нарушения микроциркуляции приводят и к изменению тромбогенного состояния системы гемостаза, и ухудшению реологических свойств крови, что создает предпосылки к возникновению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. При этом панкреатический кровоток может снижаться на 73% непосредственно после разворачивания клинической картины острого панкреатита [30].

По мнению М.Д.Дибирова и соавт. (2011), эндогенная интоксикация и, как следствие этого, расстройства макро- и микрогемодинамики являются основными звеньями патогенеза при разных формах ОП, которые определяют его тяжесть, быстроту течения и прогноз [8, 17, 28, 35]. Одним из уровней реализации патологических эффектов панкреатогенной токсемии являются генерализованные макро- и микро-

циркуляторные нарушения, которые лежат в основе развития синдрома полиорганной недостаточности при ОП [39, 47, 49, 56]. Существующие до настоящего времени в хирургии схемы лечения ОП и панкреонекроза не всегда позволяют полностью предотвратить патофизиологические процессы, выражающиеся в острых морфофункциональных повреждениях печени и почек и метаболических расстройствах, что определяет необходимость дальнейшего активного научного поиска.

По данным Н.А.Кузнецова и Г.В.Родомана (2008), довольно высокой у больных, умерших вследствие ДВС, была частота геморрагических осложнений при смерти как на стадии шока — 29%, так и в более поздние сроки — 26%. Тромбоэмболические осложнения встречались у больных значительно реже, чем геморрагические. При летальном исходе панкреонекроза лишь в 6% наблюдений отмечалась ТЭЛА и в 4% — тромбоз селезеночной и/или мезентериальных вен. Чаще они развивались на фоне нарушений показателей коагулограммы по типу гиперкоагуляции. Такие признаки, как гипокоагуляция и тромбоцитопения, безусловно, свидетельствуют о том, что у умерших пациентов с деструктивным панкреатитом часто имел место ДВС-синдром. При этом его первая, гиперкоагуляционная фаза выявлялась очень редко, вероятно, из-за ее кратковременности. Но и изменения, характерные для последующих фаз, обычно не трактовались клиницистами как ДВС-синдром, поэтому отсутствовало и специфическое лечение. [12]

Б.Б.Бромберг (2009) подверг исследованию коагуляционный потенциал у 126 больных с ОП. По его мнению, такие показатели агрегации тромбоцитов, как уровни максимальной скорости и степени агрегации, максимальные размеры образующихся тромбоцитарных агрегатов, с первого дня заболевания и в динамике клинического течения были существенно изменены по типу различных стадий ДВС. [7].

ЕДИНСТВО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ПАТОГЕНЕЗА НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОП

Согласно В.А.Суханову (2006), концепция процессов свертывания крови при ОП подвергается регулярному дополнению, расширению и пересмотру. Современными исследованиями доказано единство воспалительного и коагуляционного каскадов организма [31].

Согласно сведениям В.А.Руднова (2006), запуск СВ сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления и повреждением эндотелия с локальной активацией тромбоцитов в месте повреждения. В силу эндотелиального повреждения, снижения перфузии и микротромбозов в некоторых зонах микроциркуляции кровотоков может полностью останавливаться [27]. Комплекс факторов свертывания крови TF-VIIa плюс Ха могут активировать клетки посредством рецепторов, способных к реакции с протеазами (PAR), и, таким образом, генерировать клеточные реакции подобно действию тромбина на PAR1. Таким образом, подавление VIIa, Ха, а также тромбина может уменьшить воспалительный ответ. Более того, поскольку VIIa и Ха могут активировать клетки и в отсутствие тромбина, то ингибция процесса коагуляции в самом начале (до образования тромбина) может быть более эффективной и рациональной мерой уменьшения воспалительного ответа, опосредуемого через свертывание крови. Уровень АТ при SIRS и особенно при сепсисе падает довольно значительно — до 50% нормы [51]. Полная остановка кровотока в отдельных отделах микроциркуляторного русла является причиной появления локальных некрозов. Особенно уязвимыми оказываются органы спланхического бассейна. Процесс становится аутокаталитическим, поддерживая сам себя даже в условиях устранения первичного повреждающего фактора [27].

Антитромбин (АТ) в высоких концентрациях может препятствовать активации коагуляции крови за счет высвобождения клетками адгезивных молекул, цитокинов и других медиаторов, таких как PAF [54]. Кроме того, АТ обладает неожиданными свойствами: связывание их с гепариноподобными протеогликанами индуцирует образование простациклина [60]. Поскольку простациклин способен подавлять выработку цитокинов и активацию лейкоцитов, то за счет этого эффекта АТ могут подавлять адгезию лейкоцитов и тормозить повышение сосудистой проницаемости [44]. Другим потенциальным противовоспалительным механизмом, с помощью которого АТ могут изменять реакцию на бактериемию при сепсисе, является конкурентное с токсинами действие на протеогликаны эндотелия [37]. Имеется тесная связь между процессами воспаления и процессами гемокоагуляции. Как было показано выше, тромбообразование может явиться толчком для воспалительного ответа, и, наоборот, воспаление, особенно это касается системной воспалитель-

ной реакции и сепсиса, приводит к выраженной активации процессов свертывания крови вплоть до развития синдрома ДВС и полиорганной недостаточности в результате нарушения циркуляции крови в микрососудистом русле. Поэтому воздействие на систему гемостаза может, с одной стороны, воспрепятствовать тромбообразованию, а с другой — уменьшить или даже предотвратить воспалительную реакцию. Особое внимание привлекает применение терапии на ранних стадиях процесса активации (свертывания крови — воспаления) [38], начиная с воздействия на TF-VIIa-Xa — это использование TFPI (эксперименты) и на Ха — это, главным образом, низкомолекулярные гепарины (НМГ). НМГ к настоящему времени являются хорошо изученными препаратами с известными всем преимуществами их использования, включая продолжительность лечения, возможности амбулаторного применения без лабораторного контроля и т.д. Однако даже в лечении антикоагулянтами синдрома ДВС нет четких критериев их раннего назначения на основании рутинных коагуляционных тестов. Отмечается интерес к дальнейшему изучению влияния механизмов воспалительно-коагуляционного ответа в контексте применения НМГ в качестве ранней профилактики и терапии SIRS по объективным и адекватным критериям, оценивающих как систему гемостаза, так и воспаление.

ВЛИЯНИЕ СТРЕССОРНЫХ РЕАКЦИЙ НА ПАТОГЕНЕЗ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ПРИ ОДП

В.К.Решетняк, М.Л.Кукушкин (2001) утверждают, что неадекватная защита боль-модулирующих систем спинного мозга от ноцицептивной стимуляции может привести к расширению рецепторных полей спинальных нейронов и повышению чувствительности боль-воспринимающих нейрональных структур спинного мозга за счет так называемой сенситизации. Помимо сенситизации нейрональных структур дорсальных рогов спинного мозга, повреждение тканей вызывает также повышение возбудимости и реактивности ноцицептивных нейронов в вышележащих центрах, включая ядра таламуса и соматосенсорную кору больших полушарий мозга [26]. Г.Н.Крыжановский (1997) высказывает сходное мнение. Происходит формирование патологической алгической системы, являющейся патодинамической основой хронических болевых

синдромов [10, 11]. По мнению Р.Н.Лебедевой (1998), Н.А.Осиповой (2004), качество обезболивания остается неудовлетворительным в значительном проценте случаев, а применение больших доз наркотических анальгетиков ограничено как спастическим действием на сфинктер Одди, так и у пожилых и ослабленных пациентов [13, 21].

По мнению J.Desborough (2000), эндокринный, метаболический и воспалительный ответы на операционную травму определяют совокупность патофизиологических изменений, именуемую хирургическим стресс-ответом. В реализации данного ответа основную роль играет активация соматосенсорных и симпатических афферентов [36]. Одним из наиболее мощных триггеров стресс-ответа является послеоперационная боль, активирующая вегетативную нервную систему и вызывающая ряд серьезных расстройств функционирования внутренних органов и систем. Существенное значение имеют также функциональные изменения периферической и центральной нервных систем. R.I.Udelsman и соавт. (1987) установили, что плазменный уровень адреналина, кортикотропина, кортизола и других маркеров стресса существенно не изменяется во время операции, но значительно повышается в раннем послеоперационном периоде, особенно в первые 24 часа [58]. Н.Hopf (1994) считает, что в настоящее время хорошо доказан патогенный характер развернутого хирургического стресс-ответа, значительно ухудшающего течение послеоперационного периода и удлиняющего время реабилитации пациентов [45].

Гиперактивация симпатической нервной системы считается одной из главных причин развития гиперкоагуляционного синдрома и реологических нарушений в послеоперационном периоде [45, 57]. Болевой синдром и операционный стресс могут также оказывать значительное влияние на течение свободнорадикальных процессов как прямо, так и опосредованно, через подавление естественных защитных механизмов [9, 36].

ВЫВОДЫ

1. Нарушения системы гемокоагуляции и микроциркуляции определяются практически у 100% больных с острым деструктивным панкреатитом. Обусловлено это многими механизмами: ответом вегетативной нервной системы на патологическую импульсацию, провоспалительным «взрывом», элементами органной недостаточности, ВБГ, непосредственным влия-

янием ферментов поджелудочной железы на развитие ЭД и коагуляционные каскады. Эти нарушения затрагивают тромбоцитарный, эндотелиальный, коагулянтный, провоспалительный, антикоагулянтный и фибринолитический уровни, являясь, по сути, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

2. Тотальное поражение микроциркуляторного русла и системы гемостаза является одним из важнейших патогенетических звеньев острого деструктивного панкреатита, обуславливая поражение внутренних органов и прогрессирование СПОН. Клинические проявления этих нарушений могут обнаруживаться не только в виде тромбозов и кровотечений, а и недостаточностью различных систем органов.

3. Иммунодефицит совместно с нарушением микроциркуляции во внутренних органах являются фундаментом для дальнейшего развития гнойно-септических осложнений и сепсиса.

4. Единство процессов гемокоагуляции и воспаления оставляет возможность для коррекции обоих процессов с помощью одних и тех же процессов, что является малоизученным и перспективным направлением в современной панкреатологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханов Д.М. Оценка состояния системы гемостаза при остром панкреатите / Д.М.Алиханов // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. — Т.127, №9. — 1981. — С. 146-151.
2. Брискин Б.С. Использование лазерной доплеровской флоуметрии для оценки эффективности лечения острого панкреатита / Б.С.Брискин, В.Н.Букатко // Хирургия. — 2003. — №11. — С. 20-25.
3. Брискин Б.С. Сравнительный анализ динамики коагулогических показателей при воздействии различных миллиметровых волн у больных острым деструктивным панкреатитом / Б.С.Брискин, В.Н.Букатко, И.В.Родштат // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2002. — №5-6. — С. 3-8.
4. Значение контроля микроциркуляции при миллиметровой волновой терапии острого деструктивного панкреатита / Б.С.Брискин, О.И.Ефанов, В.Н.Букатко, А.Н.Никитин // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2002. — №5. — С. 13-16.
5. Брискин Б.С. Влияние миллиметровой волновой терапии на состояние свертывающей системы крови при острых деструктивных заболеваниях органов брюшной полости / Б.С.Брискин, Н.Р.Панченков, В.Н.Букатко // Проблемы гематологии и переливания крови. — 2002. — №4. — С. 49-52.
6. Брискин Б.С. Особенности применения лазерной доплеровской флоуметрии и значение показателей микроциркуляции при остром панкреатите / Б.С.Брискин, П.В.Эктов, Ю.Ф.Клименко // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2003. — №6. — С. 3-9.
7. Бромберг Б.Б. Особенности изменения агрегационной функции тромбоцитов в динамике острого панкреатита / Б.Б.Бромберг, В.Ф.Киричук, В.С.Тарасенко // Вестн. хир. — 2009. — №6. — С. 34-36.
8. Прогностические факторы и патогенетическое лечение панкреатогенного эндотоксикоза / М.Д.Дибиров, М.В.Костюченко, Ю.И.Рамазанова [и др.] // Инф. в хирургии. — 2011. — Т. 2. — Р. 32-37.
9. Долина О.А. Влияние общей анестезии и ее компонентов на свободнорадикальные процессы / О.А.Долина, Ф.С.Галеев // Анестезиол. и реаниматол. — 1987. — №5. — С. 71-75.
10. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы / Г.Н.Крыжановский. — М.: Медицина, 1997.
11. Электрическая активность в дорсальных рогах спинного мозга и соматосенсорной коре у крыс с развившимся и неразвившимся болевым синдромом после перерезки седалищного нерва / Г.Н.Крыжановский, В.К.Решетняк, М.Л.Кукушкин [и др.] // Бюл. экпер. биол. — 1993. — №5. — С. 461-463.
12. Ларичев Д.В. Нарушение центральной и периферической гемодинамики при остром панкреатите / Д.В.Ларичев. — Автореф. дис. ... канд. мед.наук. — М., 2010.
13. Лебедева Р.Н. Фармакотерапия острой боли / Р.Н.Лебедева, В.В.Никола. — М.: Аир-Арт, 1998.
14. Маев И.В. Хронический панкреатит / И.В.Маев, А.Н.Казюлин, Ю.А.Кучерявый. — 2005. — 504 с.
15. Молчанова Л.В. Нарушение показателей гемостаза у больных с панкреонекрозом в стадии гнойных осложнений / Л.В.Молчанова, Г.Г.Чернышева, И.Е.Гриджик // Анестезиология и реаниматология. — 2004. — №6. — С. 23-26.
16. Мондоева С.С. Применение сулодексида в акушерской практике (обзор литературы) / С.С.Мондоева, Г.А.Суханова, Н.М.Подзолкова // Проблемы репродукции. — 2008. — №2.
17. Нестеренко Ю.А. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита / Ю.А.Нестеренко, А.Н.Лищенко, С.В.Михай-лусов. — М., 1998.
18. Нилова Т.В. Влияние апротонина на свертывающую активность крови у больных хроническим панкреатитом / Т.В.Нилова, З.Д.Кондрашова, П.В.Банифатов // Рос. гастроэнтерол. журнал. — 2001. — №2. — С. 139.
19. Нилова Т.В. М-оксидазная активность церулоплазмينا и состояние гемостаза у больных острым панкреатитом / Т.В.Нилова, З.Д.Кондрашова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2003. — №4. — С. 51-53.
20. Осадчук М.А. Антиагрегационная активность сосудистой стенки и ультразвуковая картина поджелудочной железы в динамике развития хронического алкогольного панкреатита / М.А.Осадчук, В.Ф.Киричук, Е.И.Кашкина // Клиническая медицина. — 2000. — №4. — С. 22-24.
21. Современные средства и методы анестезии и анальгезии в большой хирургии / Регионарная анестезия и лечение боли. Тематический сборник. /

- Н.А.Осипова, В.В.Петрова, В.А.Береснев, С.В.Митрофанов. — Москва-Тверь, 2004. — С. 7-16.
22. Павловский Д.П. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания при остром панкреатите / Д.П.Павловский // Клиническая медицина. — 1986. — Т. LXIV. — С. 98-101.
 23. Павловский Д.П. Тромбогеморрагический синдром при остром панкреатите / Д.П.Павловский // Хирургия. — 1987. — №3. — С. 136-141.
 24. Петрушова Л.Д. Нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови у больных острым панкреатитом / Л.Д.Петрушова // Клиническая хирургия. — 1988. — №12 (564). — С. 29-31.
 25. Петрушова Л.Д. Свертываемость крови и фибринолиз при остром панкреатите / Л.Д.Петрушова // Врачебное дело. — 1984. — №7 (904). — С. 17-18.
 26. Решетняк В.К. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты / Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / В.К.Решетняк, М.Л.Кукушкин; под ред. Б.Б.Мороза. — М.: Медицина, 2001. — С. 354-387.
 27. Руднов В.А. От локального воспаления к системному: выход на новые представления патогенеза критических состояний и перспективы терапии / В.А.Руднов // Интенсивная терапия. — 2006. — Т.5, №1. — С. 4-8.
 28. Деструктивный панкреатит: тактика лечения в зависимости от фазы развития заболевания / Г.С.Рыбаков, М.Д.Дибиров, Б.С.Брискин [и др.] // Мед. академ. журн. — 2002. — №7 (3, Прил. 10). — С. 188-190.
 29. Сапожников Ю.А. Состояние системы гемостаза у больных острым панкреатитом / Ю.А.Сапожников, А.А.Рудик, М.В.Воробьев // Дальневосточный медицинский журнал. — 2008. — №4. — С. 110-112.
 30. Свиридов С.В. Волемические расстройства при панкреонекрозе / С.В.Свиридов // РМЖ. — Т.13, №25. — 2005. — С. 1650-1653.
 31. Суханов В.А. Воспалительно-коагуляционный ответ как часть синдрома системной воспалительной реакции (SIRS) / В.А.Суханов // Интенсивная терапия. — 2006. — Т.5, №1. — С. 46-48.
 32. Тарабрин О.А. Тромбоопасность в хирургии: диагностика, профилактика и коррекция [Текст]: дис. ... д-ра мед.наук: 14.01.30 / Тарабрин Олег Александрович; ГП «Украинский НИИ морской медицины». — О., 1999. — 292 с.
 33. Сосудистый компонент в патогенезе хронического панкреатита / Л.А.Фаустов, Г.Ф.Коротко, Н.Д.Сычева, Е.В.Попова // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — №5 (Прил. №17). — С. 77.
 34. Тромбогеморрагические осложнения острого панкреатита / В.И.Филин, В.Б.Красноногов, Л.А.Сувальская [и др.] // Вестник Хирургии. — 1978. — №12. — С. 15-22.
 35. Beger H.G., Bittner R., Buchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis // J. Gas-troenterology. — 1986. — №2. — P. 8-433.
 36. Desborough J. The stress response to trauma and surgery // Br. J. Anaesth. — 2000. — Vol. 85. — P. 109-117.
 37. Duensing T.D., Wing J.S., van Putten J.P.M. Sulfated polysaccharide-directed recruitment of mammalian host proteins: a novel strategy in microbial pathogenesis // Infect. Immun. — 1999. — №67. — P. 8-4463.
 38. Esmon C.T. Role of coagulation inhibitors in inflammation // Thromb. Haemost. — 2001. — №86. — P. 6-51.
 39. Farkas G., Marton J., Mandy Y. Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis // Br. J. Surg. — 1996. — №7. — P. 3-930.
 40. Fujii T., Nakao A. Severe acute pancreatitis and abnormalities in blood coagulation and fibrinolysis system // Nippon. Rinsho. — 2004. — Vol. 62, №11. — P. 2005-2007.
 41. Gao H.K., Zhou Z.G., Chen Y.Q. et al. Expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 between pancreatic microcirculation and peripheral circulation in rats with acute edematous pancreatitis // Hepatobiliary Pancreat Dis. Int. — 2003. — Vol. 2, №3. — P. 463-466.
 42. Gil W. Inflammo-coagulatory response, extrinsic pathway thrombin generation and a new theory of activated clotting time interpretation // Perfusion. — 2001. — Vol. 16, №1. — P. 27-35.
 43. Hackert T., Pfeil D., Hartwig W. et al. Platelet function in acute experimental pancreatitis // J. Gastrointest. Surg. — 2007. — Vol. 11, №4. — P. 439-444.
 44. Harada N. et al. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion injury of rat liver by increasing the hepatic level of prostacyclin // Blood. — 1999. — Vol. 93. — P. 64-157.
 45. Hopf H., Weitz J. Postoperative pain management // Arch.Surg. — 1994. — Vol. 129. — P. 128-132.
 46. Kakafika A., Papadopoulos V., Mimidis K. et al. Coagulation, platelets, and acute pancreatitis // Pancreas. — 2007. — Vol. 34, №1. — P. 15-20.
 47. Keene A., Cullen D. Therapeutic intervention scoring system // J. Crit. Care Med. — 1983. — №11. — P. 1.
 48. Kerekes L., Arkossy P., Altorjay I. et al. Evaluation of hemostatic changes and blood antioxidant capacity in acute and chronic pancreatitis // Hepatogastroenterology. — 2001. — Vol. 48, №42. — P. 1746-1749.
 49. Kriwanek S., Gschwantler M., Beckerhinn P. et al. Complications after surgery for necrotizing pancreatitis: risk factors and prognosis // Eur. J. Surg. — 1999. — №10. — P. 57-952.
 50. Liu L.R., Xia S.H. Role of platelet activating factor in the pathogenesis of acute pancreatitis // World. J.Gastroenterol. — 2006. — Vol. 12, №4. — P. 539-545.
 51. Mesters R.M. et al. Factor VIIa and antithrombin III activity during severe sepsis and septic shock in neutropenic patients // Blood. — 1996. — Vol. 88. — P. 6-881.
 52. Mimidis K., Papadopoulos V., Kartasis Z. et al. Assessment of platelet adhesiveness and aggregation in mild acute pancreatitis using the PFA-100TM system // JOP. — 2004. — Vol. 5, №3. — P. 132-137.
 53. Mimidis K., Papadopoulos V., Kotsianidis J. et al. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis // Pancreatology. — 2004. — Vol.4, №1. — P. 22-27.
 54. Opal S.M. Therapeutic rationale for antithrombin III in sepsis // Crit. Care Med. — 2000. — № 28. — P. 34-37.
 55. Radenkovic D., Bajec D., Karamarkovic A. et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of

- severe necrotizing pancreatitis // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 29, №2. — P. 152-156.
56. Thumshirn M., Gyr K. Classification of pancreatitis. A critical review and outlook // *J. Dig. Surg.* — 1994. — №11. — P. 7-193.
57. Tuman K., McCarthy R., March R. et al. Effect of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery // *Anesth. Analg.* — 1991. — Vol. 73. — P. 696-704.
58. Udelsman R., Norton J., Jelenich S. Responses of the hypothalamic-pituitary adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress // *J. Clin. Endocrinol.* — 1987. — Vol. 64. — P. 986-994.
59. Wakefield T.W. et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy // *J. Vasc. Surg.* — 2000. — №31. — P. 24-309.
60. White B. et al. An open-label study of the role of adjunct hemostatic support with protein C replacement therapy in purpura fulminans-associated meningococemia // *Blood*. — 2000. — Vol. 96. — P. 24-3719.
61. Yang J., Furie B.C., Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: it's role as a selectin counter-receptor in leukocyte-platelet interaction // *Thromb. Haemost.* — 1999. — Vol. 81. — P. 1-7.

С.С.Щербаков. Стан системи гемостазу у хворих на гострий деструктивний панкреатит. Одеса, Україна.

Ключові слова: гострий деструктивний панкреатит, тромбози, кровотечі, системна запальна відповідь.

У статті викладені основні механізми порушення системи гемостазу у хворих на гострий деструктивний панкреатит, історична оцінка та сучасні погляди на це питання.

S.S.Shcherbakov. Status of the hemostatic system in patients with acute destructive pancreatitis. Odessa, Ukraine.

Key words: acute destructive pancreatitis, thrombosis, bleeding, systemic inflammatory response.

The article describes the basic mechanisms of disorders of hemostasis in patients with acute destructive pancreatitis, historical evaluation and current views on this issue.

Надійшла до редакції 15.03.2011 р.