

16. Shah P.S. Hypothermia: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2010; 15 (5): 238-246.
17. Wiersinga W.J. Current insights in sepsis: from pathogenesis to new treatment targets. *Curr Opin Crit Care*. 2011; 17(5): 480-486.
18. Wu T.C., Grotta J.C. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 275-284.

*Надійшла 11.10.2016*  
*Рецензент д-р мед. наук, проф. Е. Д. Чумаченко*

УДК 616.37-002-036.11-07:616.155.2-07

Б. Я. Підгірний

## ЗМІНИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ТРОМБОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

*Львівська обласна клінічна лікарня, Львів, Україна*

УДК 616.37-002-036.11-07:616.155.2-07

Б. Я. Підгірний

### ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТРОМБОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

**Актуальность.** Острый панкреатит — это воспаление поджелудочной железы/парапанкреатической клетчатки. Как и каждое воспаление, оно сопровождается изменениями гемостаза. Тромбоциты в этом процессе играют одну из ведущих ролей, поскольку являются компонентом сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и большинство реакций ферментного гемостаза также происходит на стенке тромбоцита.

**Целью** этой работы было исследовать динамику морфофункционального состояния тромбоцитов у больных острым панкреатитом.

**Материал и методы.** Обследовано 18 больных (8 женщин и 10 мужчин), госпитализированных во Львовскую областную клиническую больницу с диагнозом «острый панкреатит средней степени тяжести» с 2010 по 2015 гг. Причиной острого панкреатита у 10 пациентов были желчнокаменная болезнь и микролитиаз, у 4 больных — алкоголь, а у 4 пациентов был диагностирован идиопатический панкреатит. Лечение проводили согласно общепринятым протоколам. Использовался микроскопический метод исследования формы тромбоцитов, оценивались ее изменения при спонтанной активации клеток после их получения с сосудистого русла. В основе методики лежит метод Fromovik и Milton (1982).

**Результаты.** У больных острым панкреатитом уже на 3-и сутки болезни было отмечено уменьшение интактных тромбоцитов ( $71,4 \pm 1,1$ ;  $p < 0,05$ ) и увеличение количества активированных форм, что указывает на активацию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза уже в начале заболевания. Сумма активных форм тромбоцитов на третий день болезни составила 23,8 % (норма 7,9–17,7%). Увеличение интактных форм тромбоцитов зафиксировано только на 10-е сутки болезни у больных острым панкреатитом средней степени тяжести. Сумма активных форм тромбоцитов в этот период болезни составила 15,6 %.

**Выводы.** Предоставленные данные об изменении форм тромбоцитов при их стимуляции указывают на возможность использовать эти показатели при патологических состояниях, которые сопровождаются нарушением гемостаза. Внутрисосудистая активация тромбоцитов обусловлена многими причинами: изменениями сосудистой стенки, повреждением тканей и др. Во многих

клінічних дослідженнях було показано, що змінення морфології тромбоцитів — надійний маркер оцінки ранніх фаз їх активації.

**Ключові слова:** панкреатит, гемостаз, тромбоцити.

UDC 616.37-002-036.11-07:616.155.2-07

B. Ya. Pidhirny

## CHANGES OF PLATELET MORPHOLOGY IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS

**Importance.** Acute pancreatitis is the inflammation of the pancreas and the peripancreatic fat tissue. Like any inflammation, it is associated with changes of hemostasis, where platelets play an important part, as they are a component of blood clotting, and most enzymatic hemostasis reactions occur on the surface of platelets.

**The purpose** of this study was to investigate the changes in platelet morphology and functional condition in patients with acute pancreatitis.

**Material and methods.** We have assessed 18 patients (8 female, 10 male) who had been admitted into Lviv Regional Clinical Hospital because of moderate acute pancreatitis [5] between 2010 and 2015. In 10 cases acute pancreatitis was caused by cholelithiasis and microlithiasis, in 4 patients — alcohol, while 4 patients presented with idiopathic pancreatitis. All patients were treated according to the generally accepted guidelines [1–3, 6, 7]. We utilize microscopy of platelets and assess the changes in platelet shape following spontaneous platelet activation after the drawing of sample. The method is based upon Fromovik et Milton technique (1982). [4].

**Results.** Decreased count of intact platelets ( $71.4 \pm 1.1$  p<0,05) and increased count of activated cells was noted on the third day of disease, indicating early activation of platelet phase of blood clotting. The total fraction of active platelets on the third day of disease was 23.8 % (N=7.9–17.7 %). Increase of the count of intact platelets was observed only on the 10th day of the course of moderate acute pancreatitis. The total fraction of active platelets on that day was 15.6 %.

**Conclusions.** Our data on the change of shape of platelets following stimulation indicate that these parameters may be used in conditions associated with impaired hemostasis. Intravascular activation of platelets is caused by numerous factors, including changes in vascular wall, tissue damage, etc. Many clinical studies have shown that morphological changes of platelets are early indicators of platelet activation.

**Key words:** pancreatitis, hemostasis, platelets.

Гострий панкреатит — це асептичне/септичне запалення підшлункової залози та парапанкреатичної клітковини, яке, як і кожний запальний процес, супроводжується змінами гемостазу. У цій системі важливу роль відіграють тромбоцити, оскільки вони є першою ланкою, яка реагує на порушення цілісності судинної стінки (судинно-тромбоцитарний гемостаз). Слід враховувати і те, що більшість реакцій ферментного гемостазу теж відбувається на поверхні тромбоцитів. Тромбоцити беруть участь у найбільш ранніх стадіях тромботичного процесу, які важко як виявити, так і оцінити.

**Метою** даної роботи є дослідити динаміку морфофункціонального стану тромбоцита як компонента судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості.

### Матеріали та методи дослідження

Одним з перших та досі достатньо поширеним способом оцінки функціонального стану тромбоцитів є турбінометричний метод, який має як низку переваг, так і чимало недоліків. Оцінка змін форми кров'яних пластинок у клінічних і експериментальних дослідженнях проводиться мікроскопічними методами або із застосуванням спеціальних приладів. Останні обмежують можливість широкого викорис-

тання методики у клінічній практиці. Мікроскопічне ж дослідження зміни форми кров'яних пластинок під фазоконтрастним мікроскопом не потребує апаратури, що дорого коштує. Окрім того, цей метод дає більше інформації про динаміку процесу, дозволяє визначити співвідношення різних форм тромбоцитів, характер і кількість відростків, які утворилися. На результати дослідження не впливає агрегація, яка чітко диференціюється та одночасно оцінюється кількісно. Мікроскопічний спосіб дозволяє досліджувати зміни форми тромбоцитів, індуковані різними агоністами або такі, що виникають спонтанно внаслідок витікання крові з вени.

Дуже важливим є те, що морфологія тромбоцитів при негайній фіксації венозної крові відображає їх функціональний стан у кровотоці. У здорової людини в кровотоці теж є певна частина активованих тромбоцитів, але при патології зміна цього показника більш чутлива при оцінці внутрішньосудинної активації кров'яних пластинок порівняно з індексом внутрішньосудинної агрегації, вмістом у безтромбоцитарній масі  $\beta$ -тромбоглобуліну та фактора 4 за даними індукованої агрегації *in vitro*. При патології, яка призводить до активації тромбоцитарної ланки гемостазу, у кровотоці зростає не тільки кількість тромбоцитів а і зміненою формою, а і процент внутрішньосудинних агрегатів. У таких хворих підвищена схильність тромбоцитів до спонтанної зміни форми у стабілізованій крові.

Ми використовуємо мікроскопічний метод дослідження форми тромбоцитів у циркулюючій крові, а також оцінюємо її зміни при спонтанній активації клітин після отримання крові з судинного русла. В основі методики лежить метод Fromovik і Milton (1982). Одночасно у тому ж препараті проводимо пряме визначення відносної кількості тромбоцитарних агрегатів, які є в досліджуваному зразку [4].

Нами обстежено 18 хворих (8 жінок і 10 чоловіків), які надійшли до Львівської обласної клінічної лікарні з діагнозом гострого панкреатиту середньої тяжкості [5] з 2010 по 2015 рр. Причиною гострого панкреатиту у 10 пацієнтів були жовчнокам'яна хвороба і мікролітіаз, у 4 хворих — зловживання алкоголем, а у 4 пацієнтів було діагностовано ідіопатичний панкреатит. Лікування проводилося згідно із загальноприйнятими протоколами [1; 2; 3; 6; 7]. У рамках дослідження виконано обсерваційне нерандомізоване проспективне когортне дослідження для уточнення стану судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості.

### Результати дослідження та їх обговорення

Суттю первинного судинно-тромбоцитарного гемостазу є утворення тромбу в судинах низького тиску (мікроциркуляції). Цей процес відбувається у три етапи: місцева вазоконстрикція (місцева дія серетоніну, адреналіну, тромбоксану А<sub>2</sub>), адгезія (прилипання) тромбоцитів до ушкодженого (оголеного) колагену ендотелію судин та їх агрегація з утворенням білого тромбу. При ушкодженні ендотелію тромбоцити контактують з білками субендотелію, фактором фон Віллебранда, тромбопондином, фібронектином тощо. Крім тромбіну, тромбоцити активують фактор агрегації тромбоцитів — аденозиндифосфат (АДФ), який виділяється з клітин при їх ушкодженні. Активації тромбоцитів сприяють катехоламіни та серотонін. Адгезивно-агрегаційна функція тромбоцитів залежить від транспорту в них Ca<sup>2+</sup>, а також від утворення з мембранних фосфоліпідів арахідонової кислоти та циклічних похідних простагландинів. При цьому в тромбоцитах утворюється потужний стимулятор агрегації й ангіоспазму тромбоксан А<sub>2</sub>, а в ендотеліальних клітинах — антиагрегант і вазодилататор простациклін. При ушкодженні ендотелію переважає утворення тромбоксану. Цей дисбаланс між тромбоксаном і простацикліном різко посилює агрегацію.

Усі 18 хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості були обстежені протягом 1–2 днів з моменту виникнення симптомів гострого панкреатиту (етап d<sub>0</sub>). У подальшому дослідження активності тромбоцитів проводилося на 3-тю, 5-ту, 7-му

та 10-ту добу лікування (відповідно етапи —  $d_3$ ,  $d_5$ ,  $d_7$ ,  $d_{10}$ ). У хворих виявлено ознаки перипанкреатичного некрозу та тимчасової поліорганної дисфункції (серцево-судинної, респіраторної та ниркової). Тяжкість панкреатиту оцінювали у  $(3 \pm 1)$  бал за шкалою Ranson, тяжкість стану хворих оцінювалася —  $(15 \pm 1)$  бал за шкалою APACHE II, тяжкість поліорганної дисфункції —  $(5 \pm 1)$  бал за шкалою SOFA.

Першим видимим проявом активації тромбоцитів є зміна їх форми. Форма тромбоцитів та її зміни є проявом функціонального стану клітини. У судинному руслі за відсутності патологічних чинників більшість інтактних тромбоцитів мають характерну дискоїдну форму і називаються дискоцитами (Д). Інтактний стан тромбоцитів має потенційну можливість, за появи в кровотоці активуючих стимулів, до специфічних перетворень. При цьому розвиваються послідовні зміни форми тромбоцита: від форми інтактного тромбоцита Д до активованих клітин — дискоехіноцита (ДЕ) і далі до сфероцита (С) або сфероехіноцита (СЕ).

На поверхні ДЕ з'являються відростки, у СЕ не тільки форма клітини стає більш сферичною, але й зростає кількість відростків на їх поверхні; ДЕ відрізняються від Д наявністю поодиноких і коротких відростків, які з'являються протягом першої секунди після активації унаслідок тиску зсередини на плазматичну мембрану активних філаментів. Зміна форми стимульованих тромбоцитів, в основному, зумовлена деполімеризацією мікротубулярного кільця та формуванням пучків мікрофіламентів актину. Скорочення актоміозину завершує ланку реакцій скорочення та зумовлює деяке зменшення об'єму СЕ.

У хворих на гострий панкреатит вже на 3-тю добу захворювання спостерігалось достовірно значуще зменшення кількості інтактних тромбоцитів ( $71,4 \pm 1,1$ ;  $p < 0,05$ ) та зростання кількості активованих їх форм, що вказує на активацію судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу вже на початку захворювання на панкреатит (табл. 1). Сума активних форм тромбоцитів становила 23,8 % (норма — 7,9–17,7 %).

Зростання інтактних форм тромбоцитів наставало лише на 10-ту добу проведення інтенсивної терапії у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості (див. табл. 1).

Форма тромбоцита та її зміни є проявом функціонального стану клітини. Дискоїдна форма спостерігається при інтактному стані тромбоцита, проте і такі тромбоцити мають здатність до обмеженої кількості реакцій. Вони можуть взаємодіяти з колагеном ушкоджених судин та включатися в контактну фазу адгезії до субендотеліальних структур. Активування фактора XI під впливом колагену теж відбувається на поверхні Д, без зміни його форми. Таким чином Д, який нездатний до

Таблиця 1

**Функціональний стан тромбоцитів  
у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості, %**

| Функціональний стан тромбоцита | Норма     | Етап дослідження |           |          |          |            |
|--------------------------------|-----------|------------------|-----------|----------|----------|------------|
|                                |           | $d_0$            | $d_3$     | $d_5$    | $d_7$    | $d_{10}$   |
| Д                              | 81,5–91,6 | 82,4±9,1         | 71,4±1,1* | 79,1±2,1 | 79,6±6,4 | 90,6±2,1** |
| ДЕ                             | 5,4–14,2  | 15,2±0,8         | 16,8±0,4* | 15,2±0,2 | 15,3±0,2 | 14,8±0,4** |
| С                              | 0,5–3,0   | 3,2±0,7          | 5,2±0,4*  | 4,1±0,3  | 4,1±0,2  | 3,7±0,2    |
| СЕ                             | 0–2,6     | 2,2±0,5          | 4,7±0,5*  | 3,9±0,3  | 3,0±0,2  | 2,8±0,2**  |

Примітка. \* — достовірна різниця з нормальним значенням ( $p < 0,05$ ); \*\* — достовірна різниця з попереднім етапом дослідження ( $p < 0,05$ ).

безпосереднього розвитку агрегації, секреції, рефракції, може піддаватися рецепторній мембранній активації та, відповідно, *in vitro* змінені форми викликаються субстанціями, для яких на мембрані тромбоцитів є специфічні рецептори, тобто тромбіном, колагеном, АДФ, серотоніном та іншими агоністами. Активуватися Д може при виникненні турбулентної течії крові. Вважається, що і в такій ситуації мембранна активація опосередкована АДФ, який вивільняється з еритроцита. Цьому процесу протидіє простагліцилін.

З появою ДЕ збігається розвиток вираженої гемостатичної активності тромбоцитів: ДЕ здатні як до вираженої адгезії, так і до агрегації, що зумовлено експозицією у цій фазі на плазматичній мембрані фібриногенових рецепторів. Поява відростків також сприяє агрегації, збільшуючи ймовірність зіткнення кров'яних пластинок, що є необхідним для даного процесу. Утворення ДЕ супроводжується швидкою (протягом однієї секунди) стимуляцією каталітичних властивостей фосфоліпідів плазматичної мембрани, що призводить до генерації фактора Ха і тромбіну. У подальшому при утворенні значної кількості СЕ агрегаційна активність дещо знижується та починає розвиватися рефрактерність клітини, яка максимально виражена в СЕ.

### Висновки

Представлені дані про механізми та функціональне значення зміни форм кров'яних пластинок при їх стимуляції вказують на можливість використання цих показників при патологічних станах, які супроводжуються порушеннями гемостазу. Внутрішньосудинна активація тромбоцитів при патології зумовлена багатьма причинами: зміною стінки судини, ушкодженням тканин, руйнуванням або стимуляцією клітин крові. У багатьох клінічних дослідженнях було показано, що певні зміни морфології тромбоцитів є чутливим маркером оцінки ранніх фаз їх активації.

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Протоколи* діагностики и лечения острого панкреатита : пособие для врачей / С. Ф. Багненко, А. Д. Толстой, В. Б. Краснорогов [и др.]. – К., 2007. – 12 с.
2. *Стандарти* діагностики і лікування гострого панкреатиту : метод. рекомендації / С. П. Коновалов, В. П. Терлецький, Г. Г. Рошчін [та ін.]. – К., 2005. – 27 с.
3. *Острые* панкреатиты / Л. А. Мальцева, А. Б. Кутовой, Ю. Ю. Кобеляцкий [и др.] ; под ред. Л. А. Мальцевой. – Днепропетровск : Лизунов Прес, 2014. – 192 с.
4. *Морфологическая* оценка повышенной внутрисосудистой активации тромбоцитов : метод. рекомендации / А. С. Шитикова, Р. Д. Каргин, О. Е. Беляз [и др.]. – СПб., 1996. – 17 с.
5. *Детермінантно-основана* класифікація тяжкості гострого панкреатиту (Міжнародний мультидисциплінарний консилиум) (українська версія) / S. M. Chooklin, E. P. Dellinger, C. E. Forsmark [et al.] // Шпитальна хірургія. – 2015. – № 1. – С. 10–18.
6. *Cruz-Santamaria D. M.* Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis / D. M. Cruz-Santamaria, C. Taxonera, M. Giner // World J Gastrointest. Pathophysiol. – 2012. – N 3 (3). – P. 60–70.
7. *Surviving Sepsis Campaign: international Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2012 (SSC-Guidelines:2012)* // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 38. – N 1. – P. 296–327.

### REFERENCES

1. Bahnenko S.F., Tolstoy A.D., Krasnorogov V.B., Kuryhin A.A. et al. *Protokoly diagnostiki i lecheniya ostrogo pankreatita* [Protocols of Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis] (Textbook for doctors), Kiev, 2007. 12 p.
2. Kononov S.P., Terletskiy V.P., Roshchin G.G., Plyatsok A.O. et al *Standarty dnuagnostyky i likuvannya gostrogo pankreatitu* [Standards of Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis]. Kyiv, 2005. 27 p.

3. Maltseva L.A., Kutovoy A.B., Kobelyatskiy Yu.Yu. *Ostryye pankreatity* [Acute Pancreatitis] Dnipropetrovsk: Lizunov Press, 2014. 192 p.

4. Shitikova A.S., et. al. *Morfologicheskaya otsenka povyshennoy vnutrisudustoy aktivatsii trombotsitov* [Morphological Assessment of Increased Intravascular Activation of Platelets] Saint-Petersburg, 1996. 17 p.

5. Chooklin S.M., Dellinger E. P., Forsmark C.E. et al. Determinant-Based Classification of acute pancreatitis (Internation Multidisciplinary Consillium). *Shpytalna Khirurgiya* 2015; 1: 10-18.

6. Cruz-Santamaria D.M., Taxonera C., Giner M. Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World J Gastrointest. Pathophysiol.* 2012; 3(3): 60-70.

7. Surviving Sepsis Campaign: international Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock:2012 (SSC-Guidelines:2012). *Intensive Care Med.* 2013; 38(1): 296-327.

Надійшла 11.09.2016

Рецензент д-р мед. наук, проф. Б. С. Запорожченко

УДК 616.831:616.12:615,214,2

К. В. Назаренко<sup>2</sup>, В. І. Черній<sup>1</sup>,  
Г. А. Городник<sup>2</sup>, І. А. Андронova<sup>2</sup>

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЦЕРЕБРОКАРДІАЛЬНИХ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ У ХВОРИХ З АПАЛІЧНИМ СИНДРОМОМ НА ФОНІ НЕЙРОФАРМАКОТЕРАПІЇ

<sup>1</sup> Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна,

<sup>2</sup> Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,  
Донецька область, Україна

УДК 616.831:616.12:615,214,2

К. В. Назаренко, В. И. Черний, Г. А. Городник, И. А. Андронova  
ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦЕРЕБРОКАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМО-  
ОТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С АПАЛЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ  
НА ФОНЕ НЕЙРОФАРМАКОТЕРАПИИ

**Актуальность.** Клинический интерес представляет динамический мониторинг показателей variability сердечного ритма, спектральный анализ электроэнцефалографии (ЭЭГ) в качестве объективных критериев оценки тяжести состояния и эффективности проводимой интенсивной терапии острой церебральной недостаточности.

**Цель исследования.** Изучение особенностей цереброкардиальных взаимоотношений у больных, находящихся в состоянии апаллического синдрома, взаимосвязей спектральных характеристик ЭЭГ и variability сердечного ритма, оценка функциональных реакций центральной нервной системы (ЦНС) на проводимую терапию.

**Материалы и методы.** Для проведения исследований применялись компьютерные цифровые энцефалографы NINON-KONDEN и НЕЙРОН-СПЕКТР, дающие возможность проводить синхронную регистрацию 8 каналов ЭЭГ и 1 канала ЭКГ во 2-м стандартном отведении. Обработка данных биосигналов выполнялась при помощи авторского программного комплекса, разработанного в среде графического программирования National Instruments LabVIEW, предназначенного для проведения высокоточных лабораторных