

# Особенности нарушения гемостаза при остром панкреатите

Профессор Ю.С. Винник<sup>1</sup>, профессор С.С. Дунаевская<sup>1</sup>, В.А. Фокин<sup>2</sup>, С.В. Титова<sup>3</sup>, В.Ю. Золина<sup>1</sup>, Н.В. Авдеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

<sup>2</sup> КГБУЗ «КМКБ № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск

<sup>3</sup> ООО Фирма «ТТВ», Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить развитие нарушений коагуляционного звена гемостаза у пациентов с острым панкреатитом в ранние сроки от начала заболевания в зависимости от степени его тяжести.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 45 пациентов с острым панкреатитом в IA стадии заболевания. Диагноз был установлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных исследований. Пациентов разделили на 2 группы: в I группу вошли 25 пациентов с легким и среднетяжелым острым панкреатитом, во II группу — 20 пациентов с тяжелым острым панкреатитом. В 1-е и 3-и сут от начала заболевания проводили исследование системы гемостаза.

**Результаты исследования:** на 1-е сут от начала заболевания по результатам проведенных лабораторных исследований выявлены признаки хронометрической гиперкоагуляции, повышение активности факторов протромбинового комплекса. На 3-и сут у пациентов I группы зарегистрированы легкая тромбинемия с хронометрической гиперкоагуляцией, снижение активности антитромбина III. У пациентов II группы на 3-и сут была выявлена высокая тромбинемия в сочетании с хронометрической гиперкоагуляцией на фоне повышения концентрации фибриногена и увеличения количества тромбоцитов. Выявлена низкая первичная агрегационная активность тромбоцитов при стимуляции аденозиндифосфатом.

**Заключение:** наиболее выраженные изменения системы гемостаза происходят при развитии тяжелых форм острого панкреатита на 3-и сут от начала заболевания, при этом характерно развитие гиперкоагуляционного синдрома и угнетение фибринолиза.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, тяжелый острый панкреатит, коагуляционное звено гемостаза, тромбинемия, хронометрическая гиперкоагуляция.

**Для цитирования:** Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Фокин В.А. и др. Особенности нарушения гемостаза при остром панкреатите // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 12. С. 3–6.

## ABSTRACT

### Hemostasis disorders character in acute pancreatitis

Yu.S. Vinnik<sup>1</sup>, S.S. Dunaevskaya<sup>1</sup>, V.A. Fokin<sup>2</sup>, S.V. Titova<sup>3</sup>, V.Yu. Zolina<sup>1</sup>, N.V. Avdeev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Voyno-Yasenetsk Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> Berzon Interdistrict Clinical Hospital № 20, Krasnoyarsk

<sup>3</sup> LLC "TTV" Company, Krasnoyarsk

**Aim:** to study the development of coagulation disorders of hemostasis in patients with acute pancreatitis in the early stages of the onset of the disease, depending on its severity.

**Patients and Methods:** 45 patients with acute pancreatitis at the stage IA of the disease were involved in the study. The diagnosis was established on the basis of clinical, laboratory and instrumental methods of study. Patients were divided into two groups: group I included 25 patients with mild and moderate acute pancreatitis, group II included 20 patients with severe acute pancreatitis. Hemostasis was studied on the 1st and 3rd day of the onset of the disease.

**Results:** on the first day of the onset of the disease, signs of chronometric hyper-coagulation increased activity of the prothrombin complex factors were revealed according to the results of laboratory studies. On the 3rd day, mild thrombinemia with chronometric hypercoagulation, decreased antithrombin III activity was registered in patients of the group I. In patients of group II, on the 3rd day, high thrombinemia was detected in combination with chronometric hypercoagulation, against the background of an increase in fibrinogen concentration and an increase in platelet count. A low primary platelet aggregation activity was detected upon stimulation of ADP.

**Conclusion:** the most considerable changes in the hemostatic system occurred during the development of severe forms of acute pancreatitis on the 3rd day of the onset of the disease and are characterized by the development of a hypercoagulable syndrome and inhibition of fibrinolysis.

**Key words:** acute pancreatitis, severe acute pancreatitis, coagulation component of hemostasis, thrombinemia, chronometric hypercoagulation.

**For citation:** Vinnik Yu.S., Dunaevskaya S.S., Fokin V.A. et al. Hemostasis disorders character in acute pancreatitis // RMJ. Medical Review. 2018. № 12. P. 3–6.

Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний органов брюшной полости, опережая острый аппендицит в структуре неотложной хирургической патологии. Помимо роста заболеваемости отмечается увеличение доли тяжелых форм заболевания, которые составляют от 12 до 30% [1–3]. Несмотря на успехи в лечении острого панкреатита, летальность от осложнений при тяжелой форме данной патологии остается на высоком уровне и составляет от 21 до 85% случаев тяжелого острого панкреатита, пик летальности приходится на I фазу заболевания [4, 5].

В патогенезе тяжелого острого панкреатита важную роль играет развитие типовых патологических процессов, в т. ч. трипсиновая аутоагрессия. Влияние ферментов поджелудочной железы приводит к активации биологически активных веществ, нарушению сосудистой проницаемости, образованию микротромбозов, что вызывает развитие гемостазиологических осложнений [6]. На фоне эндотоксикоза регистрируются снижение скорости кровотока в капиллярах, ухудшение реологических свойств крови и формирование циркуляторно-метаболических изменений [7–9].

**Цель исследования:** изучить развитие нарушений коагуляционного звена гемостаза у пациентов с острым панкреатитом в ранние сроки от начала заболевания в зависимости от степени тяжести заболевания.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 45 пациентов с острым панкреатитом, проходивших лечение в Первой хирургической областной дорожной клинической больнице ОАО «РЖД» на станции Красноярск. Все пациенты поступили в IA фазу развития острого панкреатита. Возраст пациентов составил от 22 до 71 года, медиана — 46 лет (доверительный интервал (ДИ): 42,4–49,3).

По этиологическому фактору распределение пациентов было следующим: острый алкогольно-элементарный панкреатит — 25 (55,5%) пациентов; острый билиарный панкреатит — 19 (42,0%) пациентов; другие этиологические признаки — 1 (2,5%) пациент.

В ходе исследования пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 25 пациентов с легким и среднетяжелым острым панкреатитом, II группу составили 20 пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП). Тяжесть и фаза заболевания, общие и местные осложнения острого панкреатита были диагностированы в соответствии с рекомендациями Российского общества хирургов 2015 г. Классификация острого панкреатита Российского общества хирургов 2014 г. разработана с учетом классификации Атланта-92 и ее модификаций, предложенных в г. Кочине Международной ассоциацией панкреатологов (2011) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (2012). Обследование проводили после получения информированного согласия пациентов в соответствии с Международными этическими запросами ВОЗ, предъявляемыми к медицинским осмотрам с участием человека (Женева, 1993).

Исследовали следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение

(МНО), концентрацию фибриногена в плазме, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) в плазме, активность антитромбина III, XII-зависимый фибринолиз, эуглобулиновый лизис, индуцированный стрептазой, индекс резерва плазминогена, количество тромбоцитов в крови, агрегацию тромбоцитов на агрегометре спонтанную и аденозиндифосфат-индуцированную, SIA-тест, протеин С. Забор крови для определения вышеперечисленных показателей проводили на 1-е и 3-и сут от начала заболевания. Исследование системы гемостаза проводили на базе Лаборатории гемостаза КГБУЗ «КМКБ №20 им. И.С. Берзона», за средние значения нормы взяты показатели, используемые для контроля в данной лаборатории.

Полученные данные обработаны статистически. Характер распределения исследуемых величин оценивали на основании теста Шапиро — Уилка. Исследуемые величины не соответствовали нормальному распределению. При отличном от нормального характере распределения описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей. Для выявления достоверных различий в группах применяли методы непараметрической статистики — критерий Манна — Уитни. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета анализа Ms Excel 10.0, программы Statistica for Windows 6.0. и программы SPSS Statistics V. 17.0. Результаты статистической обработки сведены в таблицы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В 1-е сут от начала заболевания не было выявлено достоверных отличий большинства показателей гемостаза между исследуемыми группами. При анализе гемограммы зарегистрированы признаки хронометрической гиперкоагуляции (по суммарной активности факторов свертывания). Маркеры острой тромбемии (РФМК) не были выявлены. Активность факторов протромбинового комплекса была повышена. Конечный этап свертывания — фибринообразование — не нарушен. Концентрация фибриногена была в пределах нормальных значений: 3,7 [2,9; 4,3] и 4,2 [3,8; 4,4] соответственно. Количество тромбоцитов было в норме, однако отмечено увеличение этого показателя в группе с ТОП: 289,2 [261,8; 292,9] и 356 [314,8; 375,9]. Была зарегистрирована тромбоцитопатия, проявляющаяся низкой первичной агрегационной активностью тромбоцитов при стимуляции АДФ: 6,3 [5,7; 8,9] и 33,4 [29,3; 35,9] соответственно. Спонтанная агрегация тромбоцитов отсутствовала, активность антитромбина III соответствовала норме, внутренний механизм активации фибринолиза нарушен не был. Активность физиологического антикоагулянта протеина С была в норме, SIA-тест отрицательный в обеих группах. Данные представлены в таблице 1.

У пациентов I группы был выявлен легкий уровень тромбемии (наличие РФМК) в сочетании с хронометрической гиперкоагуляцией (по суммарной активности факторов свертывания). Активность факторов протромбинового комплекса в норме. Конечный этап свертывания фибринообразования не нарушен, концентрация фибриногена (3,63 [3,28; 3,85]) и количество тромбоцитов (287,3 [271,2; 304,4]) в норме. Регистрировалась нормальная первичная

**Таблица 1.** Показатели коагуляционного звена гемостаза в 1-е сут от начала заболевания в зависимости от тяжести его течения

Показатель	Средние значения нормы	I группа (n=25)	II группа (n=20)
АЧТВ, с	28,0–34,0	20,2 [18,9; 23,4]*	22,4 [19,6; 24,3]*
ПВ, с	13,0–18,0	10,2 [9,8; 12,0]	10,7 [9,6; 11,7]
ТВ, с	9,0–14,0	10,1 [8,3; 12,8]	9,8 [9,3; 11,7]
МНО	2,0–3,0	0,96 [0,87; 1,21]*	1,02 [0,96; 1,24]*
Фибриноген, г/л	2,0–4,0	3,7 [2,9; 4,3]	4,2 [3,8; 4,4]
РФМК, мг/100 мл	≥3,5	0	0
Активность антитромбина III, %	80,0–120,0	85,1 [79,5; 87,3]	78,9 [75,1; 80,4] <sup>#</sup>
XII-зависимый фибринолиз, мин	6,0–11,0	9,3 [7,8; 9,9]	14,1 [12,5; 16,3]**
Эуглобулиновый лизис, индуцированный стрептазой, с	79,0–86,0	82,2 [79,2; 84,1]	87,4 [80,8; 89,9]
Индекс резерва плазминогена, %	90,0–120,0	101,1 [98,4; 102,9]	89 [87,5; 93,9] <sup>#</sup>
Тромбоциты, тыс./мкл	15,0–400,0	289,2 [261,8; 292,9]	356 [314,8; 375,9] <sup>#</sup>
Агрегация тромбоцитов на агрегометре спонтанная, % агрегации	0–2,0	0	0,3 [0; 0,5]
Агрегация тромбоцитов на агрегометре АДФ-индуцированная, % агрегации	34,0–57,0	6,3 [5,7; 8,9]*	33,4 [29,3; 35,9] <sup>#</sup>
Протеин С	0,7–1,3	1,02 [0,82; 1,10]	0,85 [0,61; 0,94]

*p\** – достоверность различия между средними показателями нормы и исследуемой группой; *p<sup>#</sup>* – достоверность различия между показателями I и II групп

агрегационная активность тромбоцитов при стимуляции АДФ (47,5 [43,3; 51,7]). Спонтанная агрегация тромбоцитов в норме (0,2 [0; 0,4]). Индекс резерва плазминогена в норме. Активность антитромбина III снижена (72,5 [71,3; 74,9]). Внутренний механизм активации фибринолиза не нарушен. Активность физиологического антикоагулянта протеина С соответствовала норме, SIA-тест отрицательный в обеих группах.

При тяжелом остром панкреатите на 3-и сут от начала заболевания регистрировался высокий уровень тромбинемии (наличие РФМК 19,4 [17,0; 22,0]) в сочетании

с хронометрической гиперкоагуляцией (по суммарной активности факторов свертывания). Активность факторов протромбинового комплекса была нормальной. Конечный этап свертывания фибринообразования не был нарушен на фоне повышения концентрации фибриногена (4,76 [4,39; 5,23]) и количества тромбоцитов (437,2 [431,3; 444,2]). Выявлена низкая первичная агрегационная активность тромбоцитов при стимуляции АДФ (тромбоцитопатия) (30,5 [31,3; 32,7]). Спонтанная агрегация тромбоцитов в норме (0,1 [0; 0,3]). Индекс резерва плазминогена (70,3 [68,5; 73,5]) и активность антитромбина III снижены

**Таблица 2.** Показатели коагуляционного звена гемостаза на 3-и сут от начала заболевания в зависимости от тяжести его течения

Показатель	Средние значения нормы	I группа (n=25)	II группа (n=20)
АЧТВ, с	28,0–34,0	26,3 [27,1; 29,9]*	29,1 [27,4; 31,8]
ПВ, с	13,0–18,0	11,9 [11,7; 12,1]	11,3 [11,0; 11,6]
ТВ, с	9,0–14,0	10,3 [9,6; 11,2]	11,4 [9,7; 12,5]
МНО	2,0–3,0	1,10 [1,08; 1,12]*	1,05 [1,01; 1,07]*
Фибриноген, г/л	2–4	3,63 [3,28; 3,85]	4,76 [4,39; 5,23]**
РФМК, мг/100 мл	≥3,5	3,5 [0; 7,0]	19,4 [17,0; 22,0]**
Активность антитромбина III, %	80,0–120,0	72,5 [71,3; 74,9]*	70,1 [66,0; 77,3]*
XII-зависимый фибринолиз, мин	6,0–11,0	8,20 [6,4; 9,7]	41,4 [23,0; 60,4]**
Эуглобулиновый лизис, индуцированный стрептазой, с	79,0–86,0	82,4 [80,1; 82,7]	117,4 [101,5; 123,6]**
Индекс резерва плазминогена, %	90,0–120,0	101,1 [98,6; 105,7]	70,3 [68,5; 73,5]**
Тромбоциты, тыс./мкл	15,0–400,0	287,3 [271,2; 304,4]	437,2 [431,3; 444,2]**
Агрегация тромбоцитов на агрегометре спонтанная, % агрегации	0–2,0	0,2 [0; 0,4]	0,1 [0; 0,3]
Агрегация тромбоцитов на агрегометре АДФ-индуцированная, % агрегации	34,0–57,0	47,5 [43,3; 51,7]	30,5 [31,3; 32,7]**
Протеин С	0,7–1,3	1,09 [1,04; 1,11]	0,98 [0,85; 1,18]

*p\** – достоверность различия между средними показателями нормы и исследуемой группой; *p<sup>#</sup>* – достоверность различия между показателями I и II групп

(70,1 [66,0; 77,3]). Внутренний механизм активации фибринолиза был угнетен, активность физиологического антикоагулянта протеина С соответствовала норме, SIA-тест отрицательный в обеих группах. Данные представлены в таблице 2.

## Вывод

Одним из ведущих компонентов патогенеза тяжелого острого панкреатита являются изменения в системе гемостаза, проявляющиеся тромбогеморрагическими осложнениями. Представленное исследование показало, что тяжелые формы острого панкреатита сопровождаются развитием гиперкоагуляционного синдрома и угнетением фибринолиза. Данные патофизиологические процессы обусловлены функциональной активацией тромбоцитов в IA фазу развития острого панкреатита, что сопровождается их гиперагрегацией и адгезией к поврежденной стенке сосудов на фоне эндотелиальной дисфункции.

## Литература

1. Дюжева Т.Г., Джиус Е.В., Рамишвили В.Ш. и др. Ранние КТ-признаки прогнозирования различных форм панкреонекроза // *Анналы хирургической гепатологии*. 2009. №4 (Т.14). С.54–63 [Dyuzheva T.G., Dzhius E.V., Ramishvili V.SH. i dr. Rannie KT-priznaki prognozirovaniya razlichnyh form pankreonekroza // *Annaly hirurgicheskoy gepatologii*. 2009. №4 (T.14). S.54–63 (in Russian)].

2. Papachistou G.I., Muddana V., Yadav Dh. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predictin organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P.435–441.
3. Besselink M., van Santvoort H., Freeman M. et al. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatol.* 2013. Vol. 13. P.1–15.
4. Винник Ю.С., Булыгин Г.В., Дунаевская С.С. Эффективность применения глутоксима в комплексном лечении больных острым панкреатитом // *Сибирское медицинское обозрение*. 2002. №22(2). С.29–32 [Vinnik Yu.S., Bulygin G.V., Dunaevskaya S.S. Effektivnost' primeneniya glutoksima v kompleksnom lechenii bol'nyh ostrym pankreatitom // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2002. №22(2). S.29–32 (in Russian)].
5. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. Острый панкреатит. М.: МЕДпресс-информ. 2003. 224 с. [Yaickij N.A., Sedov V.M., Sopiya R.A. Ostryj pankreatit. M.: MEDpress-inform. 2003. 224 s. (in Russian)].
6. Mofleh I.A. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors // *World J. Gastroenterol.* 2008. №14(5). P.675–684.
7. Наумов А.В., Гриневич Т.Н., Найдина В.М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений // *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2012. №4 (Т.49). С.9–19 [Naumov A.V., Grinevich T.N., Najdina V.M. Gomocistein v patogeneze mikrocirkulyatornyh i trombotichskih oslozhenij // *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2012. №4 (T.49). S.9–19 (in Russian)].
8. Самигулина Г.Р., Спиридонова Е.А., Ройтман Е.В. и др. Анализ прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови на ранних стадиях течения острого панкреатита // *Вестник интенсивной терапии*. 2014. №1. С.40–44 [Samigulina G.R., Spiridonova E.A., Rojtmann E.V. i dr. Analiz prokoagulyantnoj, antikoagulyantnoj i fibrinoliticheskoj aktivnosti krovi na rannih stadiyah techeniya ostromo pankreatita // *Vestnik intensivnoj terapii*. 2014. №1. S.40–44 (in Russian)].
9. Смолина Е.Н., Кадинская М.И., Приданцева О.В. и др. Изменения свертывающей системы крови при острых хирургических заболеваниях органов панкреатобилиарной зоны // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2009. №3. С.40–42 [Smolina E.N., Kadinskaya M.I., Pridanceva O.V. i dr. Izmeneniya svertyvayushchej sistemy krovi pri ostrym hirurgicheskix zabolevaniyah organov pankreatobiliarnoj zony // *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I.P. Pavlova*. 2009. №3. S.40–42 (in Russian)].

**25-26** **XI ВСЕРОССИЙСКАЯ**  
**ЯНВАРЯ 2019** **УРОЛОГИЧЕСКАЯ**  
**ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИЯ**

**ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ**  
**ОРГАНОВ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ**  
**ПОСВЯЩЕННАЯ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА Н. А. ЛОПАТКИНА**



Для желающих выступить с докладами, необходимо на адрес [urovideo@yandex.ru](mailto:urovideo@yandex.ru) прислать Ф. И. О., ученое звание, место работы, название доклада.

В ответ будет выслан логин и пароль для возможности загрузки материалов по протоколу FTP. На сайте конференции [www.urovideo.ru](http://www.urovideo.ru) (см. информацию по загрузке видеофайлов в разделе *Видеоматериалы – правила по предоставлению видеоматериалов*).

По всем вопросам обращайтесь на E-mail: [sobilen@mail.ru](mailto:sobilen@mail.ru)

20 декабря 2018 года заканчивается прием видеофильмов, которые будут представлены в виде докладов на конференции и материалов конференции.

Технический организатор:

«Видиомед»  
[sobilen@mail.ru](mailto:sobilen@mail.ru),  
[darenkov@list.ru](mailto:darenkov@list.ru)

Информационная поддержка:

специальное издание для урологов  
«Урология сегодня»  
«Кремлевская медицина»