

УДК 616.37-002

КОАГУЛЯЦИОННО-ЛИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

**Власов А.П., Анашкин С.Г., Николаев Е.А., Полозова Э.И.,
Потянова И.В., Тингаев С.В.**

ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, e-mail: vap.61@yandex.ru

Изучена роль нарушений коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы в прогрессировании острого панкреатита на основании анализа показателей системы гемостаза, перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы. Установлено, что в динамике острого экспериментального панкреатита в тканевых структурах поджелудочной железы отмечаются существенные нарушения коагуляционно-литической системы, которые сопряжены со степенью поражения органа и сопоставимы с изменениями в крови. При остром панкреатите отечной формы в тканях поджелудочной железы преобладающими являются процессы гиперкоагулемической направленности и угнетения фибринолиза, при прогрессировании панкреатита и развитии тотального панкреонекроза отмечается трансформация изменений в сторону гипокоагулемии и активизации фибринолиза. Между изменениями состояния тканевой системы свертывания крови, активностью перекисного окисления липидов и фосфолипаз тканевых структур поджелудочной железы имеется корреляционная связь ($r = 0,68-0,96$).

Ключевые слова: панкреатит, коагуляционно-литическая система, перекисное окисление липидов

THE COAGULATIVE AND LYTIC CONDITION UNDER ACUTE PANCREATITIS

Vlasov A.P., Anashkin S.G., Nikolaev E.A., Polozova E.I., Potyanova I.V., Tingayev S.V.

Mordvinian State University, Saransk, e-mail: vap.61@yandex.ru

The role of disorders the coagulative and lytic system pancreatic tissue in the progression of acute pancreatitis based on the analysis of parameters of hemostasis, lipid peroxidation and antioxidant system. Found that the dynamics of acute experimental pancreatitis in the pancreatic tissue structures there are significant violations of coagulative and lytic system, which involves a high degree of organ damage and are comparable to the changes in the blood. In acute edematous pancreatitis forms in the tissues of the pancreas are prevalent processes giperkoagulemia orientation and oppression of fibrinolysis, with the progression of the development of pancreatitis and pancreatic necrosis observed total transformation changes towards gipokoagulemia and activation of fibrinolysis. Between changes in the status of tissue coagulation, the activity of lipid peroxidation and phospholipase tissue structures of the pancreas has a correlation ($r = 0,68-0,96$).

Keywords: pancreatitis, coagulative and lytic system, lipid peroxidation

Острый панкреатит в настоящее время представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему [1], относится к числу наиболее частых хирургических заболеваний и, по последним данным конгресса хирургов-гепатологов и конгресса хирургов им. Н.И. Пирогова, занимает первое место в структуре острой хирургической патологии. Развитие острого панкреатита сопряжено с изменениями метаболических процессов, нарушениями трофики тканей, активизацией биологически активных субстанций и многими другими патологическими явлениями. Наиболее значимыми в настоящее время считаются нарушения липидного метаболизма, обусловленные активизацией липолитических процессов, а также свободно-радикальных реакций процесса перекисного окисления липидов [2–4].

До настоящего времени одним из недостаточно изученных патогенетических механизмов острого панкреатита следует считать нарушения со стороны системы гемостаза. Анализ литературных источников показывает, что коагуляционные нарушения со стороны крови при остром панкреатите

представлены достаточно широко [5–7], однако обсуждение состояния коагуляционно-литической системы самих тканевых структур органа поражения – поджелудочной железы при этой патологии в доступной литературе фактически отсутствует. Между тем, не вызывает сомнений, что данные по указанным нарушениям весьма необходимы для современной хирургии, поскольку роль изменений со стороны системы гемостаза в патогенезе различных заболеваний очевидна, в связи с чем целью работы явилось определение роли нарушений коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы в прогрессировании острого панкреатита.

Материалы и методы исследования

Основой работы явились экспериментальные исследования на 39 взрослых беспородных собаках обоего пола массой от 8,3 до 14,2 кг, разделенных на следующие группы: первая группа ($n = 12$) – животным моделировали острый панкреатит отечной формы, вторая группа ($n = 12$) – животным моделировали острый панкреатит деструктивной формы с развитием очагового панкреонекроза, третья группа ($n = 15$) – животным моделировали острый панкреатит деструктивной формы с развитием тотального панкреонекроза.

Острый панкреатит моделировали по способу В.М. Буянова с соавт. (1989). Взрослым беспородным собакам выполняли срединную лапаротомию, проводили пункцию желчного пузыря с забором желчи и последующим лигированием места пункции. Для воспроизведения отечной формы острого экспериментального панкреатита желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,5 мл в 5 точках. Для воспроизведения деструктивной формы острого экспериментального панкреатита с развитием очагового панкреонекроза у опытных животных желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,5 мл в 8 точках. Для воспроизведения деструктивной формы острого экспериментального панкреатита с развитием тотального панкреонекроза у опытных животных желчь вводили в паренхиму вертикальной части поджелудочной железы по 0,5 мл в 12 точках.

В контрольные сроки исследования (1-е, 3-е и 5-е сутки) животным производили релапаротомию, оценивали состояние поджелудочной железы, определяли характер повреждений, а также производили биопсию ткани органа, забирали венозную кровь для дальнейшего исследования. В послеоперационном периоде всем экспериментальным животным проводили инфузионную терапию (внутривенные введения 5% раствора глюкозы и 0,89% раствора хлорида натрия из расчета 50 мл/кг массы животного).

Для получения исходных данных, принятых за условную норму, нами был изучен уровень нижеперечисленных показателей в тканях поджелудочной железы и плазме крови общего кровотока у 10 здоровых животных.

Получение тканевого экстракта поджелудочной железы производилось по методу В.П. Скипетрова, К.К. Николенко (1969, 1970). Для оценки состояния гемостаза изучались следующие показатели: время спонтанного свертывания крови по Lee R.J. и White P.D. (1913), время рекальцификации обычной плазмы по Bergerhof и Roka (1954), протромбиновое время плазмы по Quick A.J. (1966), тромбиновое время по R.M. Biggs и R.G. Macfarlane (1962), антитромбин III по Hensen A., Loeliger E.A. (модификация К.М. Бишевского (1963)), эуглобулиновый метод определения фибринолитической активности крови по Н. Kowarzyk, L. Buluck (1954), естественный лизис кровяного сгустка по М.А. Котовщиконой и Б.И. Кузнику (1962), продукты деградации фибриногена и фибрина (ПДФ) в плазме по Nanniga Guest. Проводили определение диеновых и триеновых конъюгатов (ДК и ТК) (Ганстон Ф.Д., 1986); вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при спонтанном и Fe^{2+} индуцированном ПОЛ (Егоров Д.Ю., Козлов А.В., 1987); активности фосфолипазы A_2 (Фл A_2); активности каталазы (Королюк М.А., 1988); активности супероксиддисмутазы (СОД) (Гуревич В.С. и др., 1990).

Полученные цифровые данные обрабатывали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционную связь оценивали по критерию r .

Результаты исследования и их обсуждение

Исследования показали, что модель панкреатита была вполне адекватна для решения цели и задач работы. Характер и распространенность поражения органа

зависели от объема вводимой желчи в ткани поджелудочной железы.

В динамике острого экспериментального панкреатита в тканевых структурах поджелудочной железы отмечались существенные изменения коагуляционно-литической системы. Нарушения состояния системы гемостаза на тканевом уровне были сопряжены со степенью поражения органа: при остром отечном панкреатите они незначительные, при панкреонекрозе отмечались их существенные изменения. Так, при отечной форме острого панкреатита экстракт ткани поджелудочной железы укорачивал протромбиновое время относительно нормы на 23,6–31,6% ($p < 0,05$), при очаговом панкреонекрозе – на 27,7–48,7% ($p < 0,05$), при тотальном панкреонекрозе – на 31,8–62,7% ($p < 0,05$). Тромбиновое время и каолиновое время достоверно снижались на 19,9–41,4% ($p < 0,05$) при отечной форме острого панкреатита, на 43,5–51,6% ($p < 0,05$) – при очаговом панкреонекрозе и на 22,3–62,7% ($p < 0,05$) – при тотальном панкреонекрозе. Время эуглобулинового фибринолиза удлинялось на 22,31–57,9% ($p < 0,05$) в динамике отечного панкреатита, на 58,5–84,0% ($p < 0,05$) – в динамике очагового панкреонекроза, на 19,5–85,6% ($p < 0,05$) – в динамике тотального панкреонекроза. При отечной форме острого панкреатита толерантность плазмы к гепарину при введении экстракта ткани поджелудочной железы достоверно снижалась на 13,4–19,0% ($p < 0,05$), при очаговом панкреонекрозе – на 12,8–31,4% ($p < 0,05$), при тотальном панкреонекрозе – на 31,4–46,5% ($p < 0,05$).

Установлена сопряженность нарушений коагуляционно-литической системы в тканевых структурах поджелудочной железы при ее воспалении с изменениями показателей гуморального компонента системы гемостаза общего кровотока. Так, при изучении состояния гуморального компонента системы гемостаза при остром панкреатите отечной формы было получено, что время свертывания крови (ВС) и время рекальцификации плазмы (ВР) достоверно снижались относительно нормы на 10,6 и 17,4% ($p < 0,05$) соответственно через трое суток после развития заболевания. Толерантность плазмы к гепарину (ТГ) достоверно уменьшалась на 6,4–7,6% ($p < 0,05$), каолиновое время (КВ) – на 7,3–10,8% ($p < 0,05$), протромбиновое время (ПВ) – на 14,9–25,5% ($p < 0,05$), тромбиновое время (ТВ) – на 5,7–22,7% ($p < 0,05$). Содержание антитромбина III (АТ III) достоверно уменьшалось по сравнению с нормой на 10,0–21,7% ($p < 0,05$). Показатель фибриногена увеличился относительно нормы на 21,1–37,9%

($p < 0,05$). Время лизиса фибринового сгустка достоверно возросло относительно нормы на 7,9–11,8% ($p < 0,05$). Показатель

продуктов деградации фибриногена достоверно увеличивался относительно нормы на 12,0–45,0% ($p < 0,05$) (рис. 1).

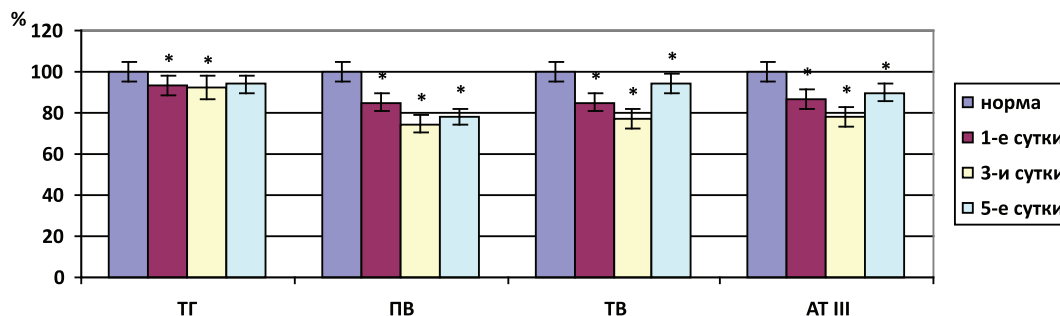


Рис. 1. Показатели системы свертывания крови при остром отечном панкреатите (* – достоверность отличия показателей от нормы при $p < 0,05$)

При деструктивной форме острого панкреатита с формированием очагового панкреонекроза время свертывания крови и время рекальцификации плазмы достоверно снижались относительно нормы на 15,9–24,7 и 12,9–32,5% ($p < 0,05$) соответственно. Толерантность плазмы к гепарину достоверно уменьшалась на 19,0–21,1% ($p < 0,05$), каолиновое время – на 6,1–20,1% ($p < 0,05$), ПВ – на

27,7–46,1% ($p < 0,05$), ТВ – на 21,0–25,2% ($p < 0,05$). Содержание антитромбина III достоверно снижалось по сравнению с нормой на 16,2–33,1% ($p < 0,05$). Показатель фибриногена увеличился относительно нормы на 30,0–49,5% ($p < 0,05$). Время лизиса фибринового сгустка достоверно возросло относительно нормы на 9,7–16,9% ($p < 0,05$), показатель ПДФ – на 26,6–57,3% ($p < 0,05$) (рис. 2).

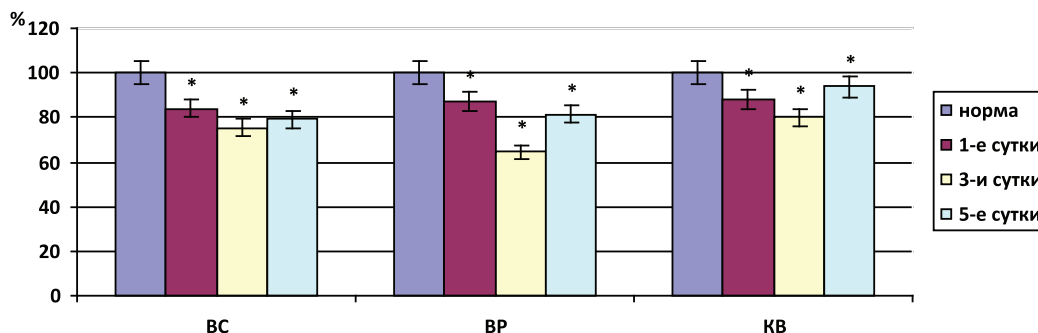


Рис. 2. Показатели системы свертывания крови при очаговом панкреонекрозе (* – достоверность отличия показателей от нормы при $p < 0,05$)

При деструктивной форме острого панкреатита с развитием тотального панкреонекроза в первые трое суток эксперимента время рекальцификации плазмы достоверно снижалось относительно нормы на 13,8–17,9% ($p < 0,05$), ТГ – на 12,8–18,6% ($p < 0,05$), KB – на 27,4–28,8% ($p < 0,05$), ПВ – на 42,7–51,0% ($p < 0,05$), ТВ – на 15,8–37,0% ($p < 0,05$). Содержание АТ III достоверно уменьшалось по сравнению с нормой на 38,6–52,1% ($p < 0,05$). Показатель фибриногена увеличился относительно нормы на 37,2–91,8% ($p < 0,05$). Время лизиса фибринового сгустка достоверно возросло относительно нормы на 33,2–141,0% ($p < 0,05$), показатель ПДФ – на 51,1–88,1% ($p < 0,05$). На конечном этапе наблюдения зарегистрированы явления гипокоагулемии (рис. 3).

Полученные данные демонстрируют однонаправленность изменений в системе гемостаза на организменном и органном уровнях (в данном случае со стороны тканей поджелудочной железы).

При детальном анализе результатов нами выявлены весьма интересные факты, подтверждающие, что при остром панкреатите отечной формы в тканях поджелудочной железы преобладающими являются процессы гиперкоагулемической направленности и угнетения фибринолиза, а при прогрессировании панкреатита и развитии тотального панкреонекроза – гипокоагулемические и активизации фибринолиза.

Установленная взаимосвязь клинико-морфологических проявлений и метаболических нарушений при остром панкреатите

со степенью изменений коагуляционно-литического состояния тканевых структур поджелудочной железы во многом объясняет механизмы прогрессирования пато-

логии и развития осложнений, в том числе со стороны системы гемостаза, в частности осложнений геморрагического характера.

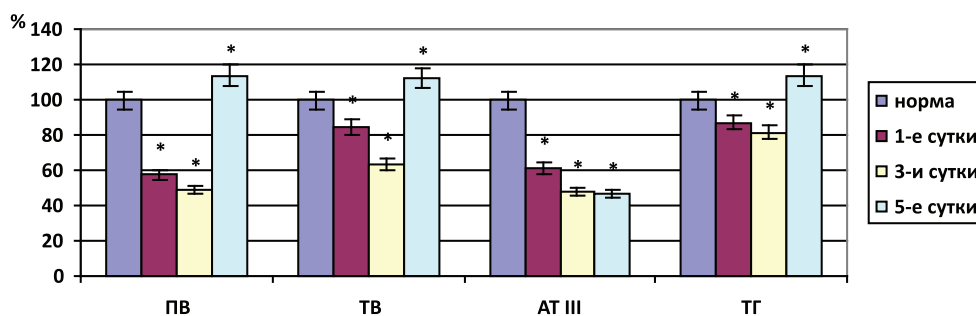


Рис. 3. Показатели системы свертывания крови при тотальном панкреонекрозе (* – достоверность отличия показателей от нормы при $p < 0,05$)

Было выявлено, что при остром панкреатите отечной формы регистрируется повышение содержания продуктов ПОЛ в тканях поджелудочной железы, а также отмечается существенная интенсификация активности ФлА₂ при достоверном снижении активности антиоксидантного фермента СОД. Максимальные изменения исследуемых показателей зарегистрированы на третьи сутки эксперимента, в дальнейшем отмечалась тенденция к ограничению данных патологических явлений. Так, показатель диеновых конъюгатов достоверно повышался относительно нормы на 117,1–170,7% ($p < 0,05$), показатель триеновых конъюгатов – на 90,0–115,0% ($p < 0,05$). Содержание малонового диальдегида (МДА) было достоверно выше относительно нормы на 66,9–302,5% ($p < 0,05$). Активность ФлА₂ в ходе эксперимента достоверно повышалась относительно нормы на 496,8–717,2% ($p < 0,05$), активность каталазы – на 62,0–164,6% ($p < 0,05$). Показатель супероксиддисмутазы достоверно уменьшался на 24,1–55,7% ($p < 0,05$).

Исследования показали, что при деструктивной форме острого панкреатита с формированием очагового панкреонекроза регистрируется существенное увеличение содержания продуктов ПОЛ и активности фосфолипазы А₂ в ткани поджелудочной железы при снижении активности антиоксидантных ферментов. Так, показатель ДК достоверно повышался на 126,8–180,5% ($p < 0,05$), ТК – на 150,0–195,0% ($p < 0,05$), МДА – на 165,3–273,3% ($p < 0,05$). Активность ФлА₂ в ходе эксперимента возрастала на 752,7–1048,4% ($p < 0,05$) на первые, третьи и пятые сутки соответственно. Активность каталазы на первые и третьи сутки повысилась относительно нормы на 152,0 и 42,8% ($p < 0,05$), к концу эксперимента

показатель достоверно снизился и был ниже нормы на 38,0% ($p < 0,05$). Показатель СОД достоверно уменьшался относительно нормы на 53,5–78,2% ($p < 0,05$).

Установлено, что при развитии панкреонекроза в течение первых трех суток наблюдения отмечаются значительное увеличение интенсивности процессов ПОЛ, активизация фосфолипазы А₂ и снижение активности собственных антиоксидантных ферментов. К концу наблюдения все исследуемые показатели снижались относительно значений на предыдущем этапе наблюдения.

Уровень ДК достоверно повышался на 126,8–343,9% ($p < 0,05$); на пятые сутки заболевания показатель снижался. Содержание ТК достоверно возрастало в ходе динамического наблюдения тотального панкреонекроза на 170,0% ($p < 0,05$) на первые сутки, на 285,0% ($p < 0,05$) – на третьи сутки; на пятые сутки начинало уменьшаться. МДА достоверно повышалась относительно нормы на 160,3–387,2% ($p < 0,05$) на первые–третьи сутки заболевания; на пятые сутки тотального панкреонекроза данный показатель был существенно ниже, чем на предыдущем сроке наблюдения. Активность фосфолипазы А₂ в ходе эксперимента достоверно возрастала относительно нормы на 752,7–1175,3% ($p < 0,05$) на первые–третьи сутки; к концу наблюдения данный показатель начинал снижаться, но оставался выше нормы на 869,9% ($p < 0,05$). Активность каталазы на первые сутки увеличивалась на 118,8% ($p < 0,05$); на третьи и пятые сутки заболевания активность каталазы достоверно снижалась и оставалась ниже нормы на 51,1 и 62,5% ($p < 0,05$) соответственно. Показатель СОД достоверно уменьшался на 54,4–84,0% ($p < 0,05$).

Проведенными исследованиями установлено, что в динамике острого панкреа-

тита между изменениями коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы и активностью перекисного окисления липидов имеется корреляционная связь ($r = 0,68-0,96$). При панкреонекрозе резкие изменения в системе гемостаза с гипер- до гипокоагулемии сопровождаются существенным уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов в тканях органа. Эти данные доказывают не только взаимосвязь указанных процессов в развитии острого панкреатита, но и устанавливают их значимость как ведущего фактора в прогрессировании заболевания вплоть до тотального поражения органа.

Выводы

1. В динамике острого экспериментального панкреатита в тканевых структурах поджелудочной железы отмечаются существенные нарушения коагуляционно-литической системы, которые сопряжены со степенью поражения органа и сопоставимы с изменениями свертывающей системы крови.

2. При остром панкреатите отечной формы в тканях поджелудочной железы преобладающими являются процессы гиперкоагулемической направленности и угнетения фибринолиза, при прогрессировании панкреатита и развитии тотального панкреонекроза – гипокоагулемической направленности и активизации фибринолиза.

3. В динамике острого панкреатита между изменениями коагуляционно-литической системы тканей поджелудочной железы, активностью перекисного окисления липидов и фосфолипаз имеется корреляционная связь: при панкреонекрозе резкие изменения в системе гемостаза с гипер- до гипокоагулемии сопровождаются существенным уменьшением интенсивности перекисного окисления липидов и фосфолипазной активности в тканях органа поражения.

Список литературы

1. Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В. Системный липидный дистресс-синдром при панкреатите. – Саранск: Тип. «Крас. Окт.», 2004. – 316 с.

2. Власов А.П., Трофимов В.А., Крылов В.Г. Системный липидный дистресс-синдром в хирургии. – М.: Наука, 2009. – 224 с.

3. Орлов Ю.П., Долгих В.Т. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия при критических состояниях // Вестн. интенсив. терапии. – 2008. – № 1. – С. 73–77.

4. Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма // Патол. физиология и эксперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.

5. Скипетров В.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии. – Саранск: Тип. «Крас. Окт.», – 1999. – 232 с.

6. Скипетров В.П., Власов А.П., Голышенков С.П. Коагуляционно-литическая система тканей и тромбгеморрагический синдром в хирургии. – Саранск: Изд-во Мордов. ун-та. – 2011. – 192 с.

7. Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation // Seminars Thrombos. Hemostas. – 1989. – Vol. 15, № 3. – P. 347–352.

References

1. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Tarasova T.V. *Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom pri pankreatite*. – Saransk: Tip. «Kras. Okt.», 2004. 316 p.

2. Vlasov A.P., Trofimov V.A., Krylov V.G. *Sistemnyj lipidnyj distress-sindrom v hirurgii*. M.: Nauka, 2009. 224 p.

3. Orlov Ju.P., Dolgih V.T. *Svobodnoradikal'noe okislenie i antioksidantnaja terapija pri kriticheskikh sostojanijah* // Vestn. intensiv. terapii. 2008. no 1. pp. 73–77.

4. Sazontova T.G., Arhipenko Ju.V. *Znachenie balansa prooksidantov i antioksidantov – ravnoznachnyh uchastnikov metabolizma* // Patol. fiziologija i jeksperim. terapija. 2007. no 3. pp. 2–18.

5. Skipetrov V.P. *Koaguljacionno-liticheskaja sistema tkanej i trombogemorragicheskij sindrom v hirurgii*. – Saransk: Tip. «Kras. Okt.». 1999. 232 p.

6. Skipetrov V.P., Vlasov A.P., Golyshenkov S.P. *Koaguljacionno-liticheskaja sistema tkanej i trombogemorragicheskij sindrom v hirurgii*. – Saransk: Izd-vo Mordov. un-ta. 2011. 192 p.

7. Vinazzer H. Therapeutic use of antithrombin III in shock and disseminated intravascular coagulation // Seminars Thrombos. Hemostas. 1989. Vol. 15, no. 3. pp. 347–352.

Рецензенты:

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

Рубцов О.Ю., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 19.08.2012.