

Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
Красноярск, Российская Федерация

Перспективное исследование гемостазиологических нарушений в I фазе тяжелого острого панкреатита

Обоснование. Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний органов брюшной полости. В патогенезе тяжелого острого панкреатита важную роль играет развитие трипсиновой аутоагрессии, обуславливающей развитие гемостазиологических осложнений. Исследование биохимических маркеров состояния гемостаза и общего гомоцистеина как маркера повреждения эндотелия при остром панкреатите и их влияния на развитие тяжелых осложнений I фазы заболевания представляется актуальной задачей. Эти осложнения являются причиной ~40% летальных исходов. **Цель исследования** — изучить развитие нарушений коагуляционного звена гемостаза и уровня гомоцистеина как маркера повреждения эндотелиальных клеток у больных острым панкреатитом в ранние сроки от начала заболевания в зависимости от тяжести заболевания, объема повреждения поджелудочной железы и развития осложнений. **Методы.** В исследование включены данные 127 пациентов, которые были разделены на группы с тяжелым и нетяжелым острым панкреатитом. Определяли показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, международное нормализованное отношение и фибриноген, а также гомоцистеин. **Результаты.** Наиболее выраженные изменения коагуляционного звена гемостаза и уровня общего гомоцистеина отмечаются на третьи сутки от начала заболевания. На седьмые сутки у пациентов с тяжелым острым панкреатитом регистрировалась тенденция к снижению показателей коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина, однако гипокоагуляционных нарушений выявлено не было. Существуют корреляционные связи высокой и средней степени между объемом панкреонекроза и выраженностью нарушений гемостаза на третьи сутки и уровнем общего гомоцистеина ($rS=0,94$; $p^1=0,001$). У пациентов с тяжелым панкреатитом в 69,57% случаев наблюдались системные осложнения разной степени выраженности. Существуют средние и высокие корреляции между нарушением системы гемостаза на третьи сутки и развитием системных осложнений и высокая положительная корреляция между уровнем общего гомоцистеина и развитием системных осложнений ($rS=0,77$; $p^1=0,001$). **Заключение.** Гемостатические нарушения и уровень общего гомоцистеина коррелирует с объемом поражения поджелудочной железы, забрюшинной клетчатки и развитием тяжелых системных осложнений I фазы тяжелого острого панкреатита.

Ключевые слова: острый некротизирующий панкреатит, гемостаз, гомоцистеин.

(Для цитирования: Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфриева Д.А. Перспективное исследование гемостазиологических нарушений в I фазе тяжелого острого панкреатита. *Вестник РАМН.* 2018;73 (2):122–129. doi: 10.15690/vramn906)

Y.S. Vinnik, S.S. Dunaevskaya, D.A. Antufrieva

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Prospective Research of Hemostasis Disorders in the I Phase of Serious Acute Pancreatitis

Background: Acute pancreatitis is one of the most common surgical abdominal diseases. The development of trypsin autoaggression which provokes hemostasis disorders play significant role for pathogenesis of severe acute pancreatitis. The study of biochemical hemostasis-related markers and general homocysteine as a marker of endothelium damage at acute pancreatitis and their influence on development of heavy complications of the I phase of a disease is actual and relevant task. These complications are the reason for about 40% of lethal outcomes. **Aims:** To study hemostasis disorders and homocysteine as marker of damage of endothelial cells in patients with acute pancreatitis during the initial period of a disease depending on disease severity, the volume of injury of a pancreas, and development of complications. **Materials and methods:** 127 patients who were divided into two groups: with severe AP and not severe AP. We investigated variables and indicators of hemostasis system: activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), thrombin time (TT), international normalized ratio (INR) fibrinogen, and homocysteine. **Results:** The most expressed hemostasis disorders and level of the general homocysteine were registered on 3rd day from the disease onset. On the 7th day, the tendency to decrease in indexes of a coagulative link of a hemostasis and decrease in level of the general homocysteine was registered in patients with severe acute pancreatitis. There were correlative communications of high and average degree between the volume of a pancreatonecrosis and violation of a hemostasis on 3rd day from the disease onset, and the level of the general homocysteine $rS=0.94$ ($p^1=0.001$). In patients with severe pancreatitis, systemic complications of different degree of expressiveness were observed in 69.57% of cases. There were average and high correlations between violation of system of a hemostasis on the 3rd day and systemic complications development, as well as high direct correlation between increase in level of the general homocysteine and systemic complications development $rS=0.77$, $p^1=0.001$. **Conclusions:** Hemostasis disorders and the level of general homocysteine correlated with volume of pancreas and retroperitoneal cellular tissue affection and system complications development at the I-th phase of severe acute pancreatitis.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, hemostasis, homocysteine.

(For citation: Vinnik Y.S., Dunaevskaya S.S., Antufrieva D.A. Prospective Research of Hemostasis Disorders in the I Phase of Serious Acute Pancreatitis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73 (2):122–129. doi: 10.15690/vramn906)

Обоснование

Острый панкреатит является одним из наиболее распространенных заболеваний органов брюшной полости, уступая лишь острому аппендициту в структуре неотложной хирургической патологии [1, 2]. Помимо роста заболеваемости отмечается увеличение доли тяжелых форм заболевания, которые составляют от 12 до 30% [3–5]. Несмотря на огромное число исследований в этой области, летальность от осложнений при тяжелом остром панкреатите остается на высоком уровне и составляет от 21 до 85% случаев тяжелого острого панкреатита [6].

В патогенезе тяжелого острого панкреатита важную роль играет трипсиновая аутоагрессия, обуславливающая развитие гемостазиологических осложнений [7–9]. На фоне эндотоксикоза регистрируются снижение скорости кровотока в капиллярах, ухудшение реологических свойств крови и формирование циркуляторно-метаболических изменений [9–11].

Исследование биохимических маркеров состояния гемостаза и общего гомоцистеина как маркера повреждения эндотелия при остром панкреатите и их влияние на развитие тяжелых осложнений I фазы заболевания представляется актуальной задачей для хирургов, так как позволит лучше понять течение патологического процесса и выявить возможные факторы риска развития осложнений и пути их профилактики. Именно системные осложнения I фазы тяжелого острого панкреатита являются причиной почти 40% летальных исходов [12, 13].

Цель исследования — изучить развитие нарушений коагуляционного звена гемостаза и гомоцистеина как маркера повреждения эндотелиальных клеток у пациентов с острым панкреатитом в ранние сроки от начала заболевания в зависимости от тяжести заболевания, объема повреждения поджелудочной железы и развития осложнений.

Методы

Дизайн исследования

Проведенное исследование являлось наблюдательным проспективным когортным.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет с острым панкреатитом, поступившие в I хирургическое отделение НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск» ОАО РЖД в первые 72 ч от начала заболевания.
- наличие в анамнезе сахарного диабета и других эндокринных, аутоиммунных, инфекционных, онкологических заболеваний;
- наличие тяжелой сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, сердечная недостаточность ≥ 2 A степени, \geq II функциональный класс по NYHA;
- наличие в анамнезе аллергических реакций и непереносимости контрастных веществ;
- беременность.

Обследования велись с учетом принципов информированного согласия больного в соответствии с Международными этическими запросами Всемирной организации здравоохранения (Good Clinical Practice, GCP), предъявляемыми к медицинским осмотрам с участием человека (Женева, 1993).

Критерием исключения из исследования являлся отказ пациента от участия в исследовании. Пациенты I группы, не прошедшие компьютерную томографию, были исключены из исследования.

Условия проведения

Исследование было проведено в 2014–2016 гг. на базе I хирургического отделения НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Красноярск» ОАО РЖД, принимающего по неотложной помощи население Красноярска.

Продолжительность исследования

Наблюдение производилось на протяжении всего курса стационарного лечения. Средний койко-день для пациентов I группы составил 9,0 [7,0; 12,0], для пациентов II группы — 21,0 [19,0; 42,0].

Описание медицинского вмешательства

Исследование имело диагностический характер и проводилось в качестве клинического наблюдения. Лечение острого панкреатита у всех пациентов проходило в соответствии с существующими клиническими рекомендациями и стандартными протоколами лечения острого панкреатита.

Исходы исследования

Основной исход исследования

Конечной точкой исследования являлось развитие общих и местных осложнений I фазы тяжелого острого панкреатита, диагностика которых осуществлялась в соответствии с рекомендациями Российского общества хирургов.

Дополнительные исходы исследования

В рамках данного исследования дополнительных исходов не зарегистрировано.

Анализ в подгруппах

Формирование подгрупп основывалось на тяжести острого панкреатита, определяемого в соответствии с российскими и международными рекомендациями. В ходе исследования пациенты были разделены на две группы. В I группу вошли 35 пациентов с нетяжелым острым панкреатитом (<3 баллов по шкале Ranson), во II группу — 92 пациента с тяжелым острым панкреатитом (>3 баллов по шкале Ranson). Средние значения нормы основаны на анализе контрольной группы из 35 практически здоровых лиц.

Методы регистрации исходов

Исследовали следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ), международное нормализованное отношение (МНО) и фибриноген. Содержание общего гомоцистеина определяли методом твердофазного конкурентного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. Забор крови для определения вышеперечисленных показателей проводили на 1, 3, 7-е сут от начала заболевания. По результатам проведения компьютерной томографии на мультиспиральном четырехсрезовом компьютерном томографе Lightspeed (General Electric, США) оценено состояние поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки на 14-е сут от начала заболевания. Пациенты I группы дополнительно были обследованы в амбулаторно-поликлинической сети, так как сроки госпитализации не позволяли выполнить компьютерную томографию на 14-е сут от начала заболевания в условиях стационара

(табл. 1). Диагностика тяжелых системных осложнений, таких как острая сердечно-сосудистая недостаточность, острая почечная недостаточность, интоксикационные расстройства сознания, функциональная недостаточность желудочно-кишечного тракта, острая дыхательная недостаточность, острая печеночная недостаточность, была основана на клинических, лабораторных и инструментальных данных. Местные асептические деструктивные осложнения визуализировали при помощи компьютерной томографии.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 51/2013 от 28.10.2013).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Для выявления различия в 2 балла по шкале Ranson на 5% уровне значимости с мощностью 80%, принимая стандартное отклонение равным 1,72 балла, потребуется 33 человека для создания каждой группы. Сформированы группы по 35 человек. Однако, учитывая неоднородность патологических изменений по данным КТ-визуализации у пациентов II группы, число наблюдений в ней было увеличено до 92.

Методы статистического анализа данных

Характер распределения исследуемых величин оценивали на основании теста Шапиро–Уилка. Исследуемые величины не соответствовали нормальному распределению. При характере распределения отличным от нормального описательная статистика представлена в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей [25; 75]. Для выявления достоверных различий в группах применяли метод непараметрической статистики — критерий Манна–Уитни. Критический уровень статистической значимости (*p*) при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05. Рассчитан коэффициент корреляции по Спирмену (*r**S*) с доверительными границами (доверительный интервал, ДИ) двусторонней значимости $p \leq 0,01$. Статистический анализ данных проведен с помощью пакета анализа Ms Excel 10.0, программ Statistica for Windows 6.0 (Dell, США) и SPSS Statistics v. 17.0 (SPSS, США). Результаты статистической обработки сведены в таблицы.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании принимали участие 127 пациентов с острым панкреатитом, проходивших лечение в I хирургическом отделении Дорожной клинической больницы

ОАО РЖД на станции Красноярск, поступивших в первые 72 ч от начала заболевания. Возраст больных составил от 22 лет до 71 года, медиана 46 лет (ДИ 42,4–49,3). Контрольной группой выступали 35 практически здоровых лиц, сопоставимых с группой клинического наблюдения по возрастному и половому составу; возраст — от 23 до 69 лет, медиана 45 лет (ДИ 40,2–50,6). Клиническое наблюдение осуществлялось на протяжении всего срока стационарного лечения и на амбулаторно-поликлиническом этапе. В основе исследования лежит сравнение клинического течения, показателей гемостазиограммы, уровня общего гомоцистеина у пациентов с тяжелым и нетяжелым острым панкреатитом, а также взаимосвязь системных и местных асептических деструктивных осложнений.

Основные результаты исследования

В первые сутки от начала заболевания не было выявлено достоверных отличий показателей гемостаза исследуемых групп от показателей контрольной группы. Однако во II группе отмечалось повышение уровня общего гомоцистеина до 19,34 [17,29; 21,19]; $p^*=0,001, p=0,001$ (табл. 2).

Обращают на себя внимание выраженные изменения коагуляционного звена гемостаза у II группы пациентов на третьи сутки от начала заболевания, характеризующиеся развитием гиперкоагуляционного синдрома. Так, при тяжелом течении острого панкреатита наблюдалось укорочение АЧТВ — 31,3 [29,4; 33,7] сек ($p^*=0,001, p=0,012$), ТВ 11,9 [10,3; 12,2] сек ($p^*=0,001, p=0,001$), увеличение содержания фибриногена — 4,7 [3,5; 5,8] г/л ($p^*=0,042, p=0,048$). На третьи сутки регистрировалась максимальная концентрация общего гомоцистеина — 20,53 [18,64; 23,06] мкмоль/л ($p^*=0,001, p=0,001$), которая свидетельствовала о пике развития эндотелиальной дисфункции. Определены корреляционные связи между тяжестью острого панкреатита по шкале Ranson и состоянием коагуляционного звена гемостаза на третьи сутки от начала заболевания: *rS* между тяжестью острого панкреатита и уровнем АЧТВ составил -0,76, $p^1=0,001$ (высокая отрицательная корреляция), с уровнем ПВ — -0,42, $p^1=0,001$ (слабая отрицательная корреляция), с уровнем ТВ — -0,79, $p^1=0,001$ (высокая отрицательная корреляция), с уровнем МНО — -0,64, $p^1=0,001$ (средняя отрицательная корреляция), с уровнем фибриногена — 0,69, $p^1=0,001$ (средняя положительная корреляция). Кроме того, регистрировалась высокая положительная корреляция между уровнем общего гомоцистеина и тяжестью острого панкреатита — 0,72, $p^1=0,001$ (табл. 3).

p^{*} — достоверность различия между показателями контрольной и исследуемой групп.

*p*¹ — значимость двусторонняя, считается достоверной при $p \leq 0,01$.

Таблица 1. Характеристика поражения поджелудочной железы у исследуемых больных

Параметры	I группа, n=35 (%)	II группа, n=92 (%)
Интерстициальный отек поджелудочной железы	25 (71,43)	5 (5,43)
Мелкоочаговый панкреонекроз (<30%)	7 (20,00)	33 (35,87)
Крупноочаговый панкреонекроз (от 30 до 50%)	3 (8,57)	34 (36,96)
Субтотальный панкреонекроз (от 50 до 75%)	-	16 (17,39)
Тотальный панкреонекроз (>75%)	-	4 (4,34)

Таблица 2. Показатели коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина в первые сутки от начала заболевания в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Средние показатели нормы $n=35$	I группа $n=35$ [25; 75] p^*	II группа $n=92$ [25; 75] p^*	p	Корреляция с тяжестью острого панкреатита по Ranson rS/p^1	Корреляция с объемом поражения поджелудочной железы rS/p^1
АЧТВ, сек	37,9 [36,4; 38,3]	36,7 [35,2; 38,2] 0,255	32,6 [31,9; 38,4] 0,606	0,524	-0,43/0,001	-0,52/0,001
ПВ, сек	14,2 [12,8; 15,7]	14,5 [11,9; 15,3] 0,706	13,4 [10,9; 16,0] 0,843	0,692	-0,28/0,001	-0,36/0,001
ТВ, сек	15,7 [14,4; 16,4]	14,9 [12,7; 16,2] 0,622	14,0 [12,3; 16,8] 0,832	0,726	-0,34/0,001	-0,38/0,001
МНО	0,98 [0,86; 1,11]	1,10 [0,85; 1,19] 0,522	1,07 [0,84; 1,20] 0,729	0,685	-0,39/0,001	-0,45/0,001
Фибриноген, г/л	2,8 [2,2; 3,4]	3,8 [2,3; 4,2] 0,726	3,5 [2,6; 4,9] 0,532	0,740	0,42/0,001	0,48/0,001
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	9,60 [5,72; 15,94]	10,26 [7,84; 14,29] 0,677	19,34 [17,29; 21,19] 0,001	0,001	0,52/0,001	0,54/0,001

Примечание. p — достоверность различия между показателями группы тяжелого и нетяжелого острого панкреатита; p^* — достоверность различия между показателями контрольной и исследуемой групп; p^1 — значимость двусторонняя, считается достоверной при $p \leq 0,01$; rS — коэффициент корреляции по Спирмену. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица 3. Показатели коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина на третьи сутки от начала заболевания в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Средние показатели нормы $n=35$ [25; 75]	I группа $n=35$ [25; 75] p^*	II группа $n=92$ [25; 75] p^*	p	Корреляция с тяжестью острого панкреатита по Ranson rS/p^1	Корреляция с объемом поражения поджелудочной железы rS/p^1
АЧТВ, сек	37,9 [36,4; 38,3]	35,8 [34,6; 37,4] 0,172	31,3 [29,4; 33,7] 0,001	0,012	-0,76/0,001	-0,91/0,001
ПВ, сек	14,2 [12,8; 15,7]	13,8 [12,6; 14,4] 0,528	12,6 [11,5; 13,2] 0,136	0,328	-0,42/0,001	-0,60/0,001
ТВ, сек	15,7 [14,4; 16,4]	14,7 [13,2; 15,9] 0,441	11,9 [10,3; 12,2] 0,001	0,001	-0,79/0,001	-0,84/0,001
МНО	0,98 [0,86; 1,11]	1,01 [0,91; 1,16] 0,624	0,89 [0,72; 0,91] 0,532	0,487	-0,64/0,001	-0,69/0,001
Фибриноген, г/л	2,8 [2,2; 3,4]	3,2 [2,8; 3,4] 0,328	4,7 [3,5; 5,8] 0,042	0,048	0,69/0,001	0,72/0,001
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	9,60 [5,72; 15,94]	11,35 [8,72; 12,04] 0,522	20,53 [18,64; 23,06] 0,001	0,001	0,72/0,001	0,94/0,001

Примечание. p — достоверность различия между показателями группы тяжелого и нетяжелого острого панкреатита; p^* — достоверность различия между показателями контрольной и исследуемой групп; p^1 — значимость двусторонняя, считается достоверной при $p \leq 0,01$; rS — коэффициент корреляции по Спирмену. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

Таблица 4. Показатели коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина на седьмые сутки от начала заболевания в зависимости от тяжести течения заболевания

Показатель	Средние показатели нормы n=35 [25; 75]	I группа n=35 [25; 75]	II группа n=92 [25; 75]	p	Корреляция с тяжестью острого панкреатита по Ranson rS/p ¹	Корреляция с объемом поражения поджелудочной железы rS/p ¹
АЧТВ, сек	37,9 [36,4; 38,3]	37,4 [35,9; 38,6] 0,781	35,9 [33,5; 37,6] 0,329	0,472	-0,46/0,001	-0,51/0,001
ПВ, сек	14,2 [12,8; 15,7]	13,6 [13,2; 15,5] 0,620	12,8 [12,5; 15,6] 0,752	0,694	-0,33/0,001	-0,40/0,001
ТВ, сек	15,7 [14,4; 16,4]	15,0 [14,6; 16,3] 0,570	14,5 [13,9; 14,9] 0,498	0,507	-0,49/0,001	-0,56/0,001
МНО	0,98 [0,86; 1,11]	1,03 [0,89; 1,12] 0,832	1,02 [0,84; 1,08] 0,716	0,650	-0,47/0,001	-0,55/0,001
Фибриноген г/л	2,8 [2,2; 3,4]	2,6 [2,1; 3,6] 0,741	3,0 [3,3; 4,1] 0,229	0,704	0,31/0,001	0,39/0,001
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	9,60 [5,72; 15,94]	10,07 [6,34; 13,68] 0,623	18,92 [17,12; 21,54] 0,001	0,001	0,63/0,001	0,69/0,001

Примечание. p — достоверность различия между показателями группы тяжелого и нетяжелого острого панкреатита; p* — достоверность различия между показателями контрольной и исследуемой групп; p¹ — значимость двусторонняя, считается достоверной при p≤0,01; rS — коэффициент корреляции по Спирмену. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

На седьмые сутки у пациентов с тяжелым острым панкреатитом регистрировалась тенденция к снижению показателей коагуляционного звена гемостаза. Уровень общего гомоцистеина у пациентов с тяжелым панкреатитом на седьмые сутки продолжал превышать показатели нормы — 18,92 [17,12; 21,54] мкмоль/л (p*=0,001, p=0,001). Сохранялась средняя положительная корреляция между уровнем общего гомоцистеина и тяжестью острого панкреатита — rS=0,63, p=0,001 (табл. 4).

Обращает внимание существование корреляционных связей между объемом панкреонекроза и нарушением гемостаза на третьи сутки от начала заболевания. Так, rS между объемом поражения поджелудочной железы и уровнем АЧТВ составил -0,91, p¹=0,001 (очень высокая отрицательная корреляция), с уровнем ПВ — -0,60, p¹=0,001 (средняя отрицательная корреляция), с уровнем ТВ — -0,84, p¹=0,001 (высокая отрицательная корреляция), с уровнем МНО — -0,69, p¹=0,001 (средняя отрицательная корреляция), с уровнем фибриногена — 0,72,

p¹=0,001 (высокая положительная корреляция). Следует отметить, что полученные корреляции между объемом поражения и показателями коагуляционного звена гемостаза оказались несколько выше, чем корреляции с тяжестью острого панкреатита. Корреляция между объемом панкреонекроза и уровнем общего гомоцистеина составила 0,94, p¹=0,001 (очень высокая положительная корреляция), что указывает на развитие гемостазиологических нарушений и повреждение эндотелия вследствие некротизирующего поражения поджелудочной железы (см. табл. 3).

Рассматривая течение тяжелого острого панкреатита в I фазу, существенное влияние на исход заболевания имеет развитие системных осложнений панкреатогенной токсемии и асептических деструктивных осложнений. У пациентов, вошедших в I группу, системных осложнений не отмечено. У пациентов II группы в 69,57% случаев наблюдались системные осложнения разной степени выраженности, структура осложнений представлена в табл. 5. Вы-

Таблица 5. Развитие системных осложнений I фазы острого панкреатита у исследуемых больных

Вид осложнения панкреатогенной токсемии	I группа n=35 (%)	II группа n=92 (%)
Всего больных с осложнениями панкреатогенной токсемии, в том числе:	н/о	64 (69,57)
• с острой сердечно-сосудистой недостаточностью	н/о	38 (41,30)
• острой почечной недостаточностью	н/о	26 (28,26)
• интоксикационными расстройствами сознания	н/о	24 (26,09)
• недостаточностью желудочно-кишечного тракта	н/о	27 (29,35)
• острой дыхательной недостаточностью, в т.ч. с применением искусственной вентиляции легких	н/о	18 (19,57) 6 (6,52)
• острой печеночной недостаточностью	н/о	15 (16,30)

Примечание. н/о — нет осложнений.

Таблица 6. Коэффициенты корреляции между показателями коагуляционного звена гемостаза и общего гомоцистеина на третьи сутки и развитием осложнений I фазы тяжелого острого панкреатита

Показатель	Системные осложнения, rS/p^1	Асептические деструктивные осложнения, rS/p^1
АЧТВ, сек	-0,61/0,001	-0,42/0,001
ПВ, сек	-0,48/0,001	-0,41/0,001
ТВ, сек	-0,64/0,001	-0,48/0,001
МНО	-0,66/0,001	-0,52/0,001
Фибриноген, г/л	0,59/0,001	0,36/0,001
Общий гомоцистеин, мкмоль/л	0,77/0,001	0,69/0,001

Примечание. p^1 — значимость двусторонняя, считается достоверной при $p \leq 0,01$; rS — коэффициент корреляции по Спирмену. АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ПВ — протромбиновое время, ТВ — тромбиновое время, МНО — международное нормализованное отношение.

явлены корреляции между нарушением системы гемостаза на третьи сутки и развитием системных осложнений I фазы тяжелого острого панкреатита. Так, rS между развитием системных осложнений и уровнем АЧТВ составил -0,61, $p^1=0,001$ (средняя отрицательная корреляция), с уровнем ПВ — -0,48, $p^1=0,001$ (слабая отрицательная корреляция), с уровнем ТВ — -0,64, $p^1=0,001$ (средняя отрицательная корреляция), с уровнем МНО — -0,66, $p^1=0,001$ (средняя отрицательная корреляция), с уровнем фибриногена — 0,59, $p^1=0,001$ (средняя положительная корреляция). Отмечена высокая положительная корреляция между повышением уровня общего гомоцистеина и развитием системных осложнений — $rS=0,77$, $p^1=0,001$ (табл. 6).

Тяжелое течение острого панкреатита, как правило, сопровождается развитием асептических деструктивных осложнений. Во II группе пациентов эти осложнения были отмечены в 91,30% случаев (табл. 7). Коэффициенты корреляции (rS) между развитием асептических деструктивных осложнений и показателями коагуляционного звена гемостаза составили -0,42, $p^1=0,001$ (слабая отрицательная корреляция) с АЧТВ, -0,41, $p^1=0,001$ (слабая отрицательная корреляция) с ПВ, -0,48, $p^1=0,001$ (слабая отрицательная корреляция) с ТВ, -0,52, $p^1=0,001$ (средняя отрицательная корреляция) с МНО, 0,36, $p^1=0,001$ (слабая положительная корреляция) с уровнем фибриногена. Коэффициент корреляции (rS) между уровнем общего гомоцистеина и развитием асептических деструктивных осложнений составил 0,69, $p^1=0,001$, что соответствует средней положительной корреляции (см. табл. 6). Развитие асептических деструктивных осложнений в большей степени обусловлено поражением поджелудочной железы и вовлеченностью в патологический процесс забрюшинной клетчатки, коэффициенты составляют 0,71, $p^1=0,001$ и 0,76, $p^1=0,001$ соответственно.

Таблица 7. Развитие асептических деструктивных осложнений у исследуемых пациентов

Асептические деструктивные осложнения	I группа $n=35$ (%)	II группа $n=92$ (%)
Всего больных с асептическими деструктивными осложнениями, в том числе:	2 (5,71)	84 (91,30)
• со свободной жидкостью в плевральной полости	-	43 (46,74)
• свободной жидкостью в брюшной полости	2 (5,71)	61 (66,30)
• ограниченными жидкостными скоплениями	1 (2,86)	55 (59,78)
• стерильным ретроперитонеонекрозом	-	59 (64,13)
• асептической секвестрацией	-	41 (44,56)
• несформированной стерильной псевдокистой	-	27 (29,34)

Дополнительные результаты исследования

Дополнительных результатов исследования не зарегистрировано.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования нежелательных явлений не выявлено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

У пациентов II группы на третьи сутки от начала заболевания отмечается статистически значимое изменение показателей гемостаза, свидетельствующее о развитии гиперкоагуляционного синдрома, сопровождающегося гипергомоцистеинемией, что может являться маркером повреждения эндотелия у данной группы пациентов. Существуют корреляции высокой и средней силы между уровнем показателей коагуляционного звена гемостаза и тяжестью острого панкреатита, объемом поражения поджелудочной железы и системными осложнениями I фазы тяжелого острого панкреатита. Уровень общего гомоцистеина как маркера поражения эндотелиальных клеток имеет высокие и очень высокие корреляции с тяжестью острого панкреатита, объемом поражения поджелудочной железы и развитием системных осложнений. Асептические деструктивные осложнения, как правило, сопровождающие тяжелое течение острого панкреатита, не имеют выраженных корреляционных взаимосвязей с состоянием коагуляционного звена гемостаза и уровнем общего гомоцистеина, однако в большей степени обусловлены объемом поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки.

Обсуждение основного результата исследования

Согласно литературным данным, одним из ведущих компонентов в патогенезе развития тяжелого острого панкреатита являются изменения в системе гемостаза, проявляющиеся в виде тромботических осложнений. Полученные в ходе исследования результаты согласуются с данными о том, что при тяжелом остром панкреатите происходит нарушение коагуляционного звена гемостаза, сопровождаемое явлениями гиперкоагуляции в первые 7 дней от начала заболевания [14]. Однако впервые установлена связь между объемом поражения поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки и выраженностью этих нарушений.

Согласно литературным данным, ряд авторов [14, 15] отмечает развитие состояния гипокоагуляции у пациентов с тяжелым течением острого панкреатита, однако в ходе нашего исследования у пациентов не выявлено гипокоагуляционных нарушений и клинических проявлений геморрагического синдрома.

L. Kerekes и соавт. в своем исследовании связывают интенсивность воспалительного процесса поджелудочной железы с гемостазиологическими параметрами, в частности с повышением уровня фибриногена [16].

D. Radenković с соавт. изучали последовательное изменение параметров коагуляции, антикоагуляции и фибринолиза у пациентов с острым некротизирующим панкреатитом. В ходе данного исследования выявлено значимое различие между параметрами коагуляционного звена гемостаза у выживших и умерших пациентов [17]. В ходе нашего исследования выявлена связь между гемостазиологическими нарушениями и развитием тяжелых системных осложнений I фазы острого панкреатита.

Исследование J. Malinowska с соавт. доказывает значимую роль гомоцистеина в поражении эндотелиальных клеток и влиянии на процессы коагуляции и фибринолиза, в том числе его способность вызывать гиперкоагуляцию [18]. Таким образом, повышение уровня гомоцистеина, выявленное в рамках данного исследования, является маркером повреждения эндотелиальных клеток. Впервые выявлена связь между уровнем гомоцистеина и объемом поражения паренхимы железы и забрюшинной клетчатки. Нарастание концентрации гомоцистеина может отражать степень повреждения эндотелия.

Ограничения исследования

Результаты исследования обусловлены течением тяжелого острого панкреатита и не могут быть применены в отношении пациентов, имеющих тяжелые декомпенсированные сопутствующие заболевания, а также в отношении пациентов, принимающих антикоагулянтную и дезагрегантную терапию по поводу сопутствующих заболеваний.

Заключение

Тяжелое течение острого панкреатита, как правило, сопровождается изменениями в коагуляционном звене гемостаза с развитием признаков гиперкоагуляции. Наиболее выраженные изменения отмечаются у пациентов на третьи сутки от начала заболевания. Существуют высокие и средней силы корреляционные взаимосвязи между тяжестью острого панкреатита, объемом поражения поджелудочной железы, выраженностью гиперкоагуляционного синдрома на третьи сутки от начала заболевания, уровнем общего гомоцистеина и развитием местных и общих осложнений тяжелого острого панкреатита.

Источник финансирования

Исследование и публикация настоящей статьи осуществлены за счет личных средств авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Выражение признательности

Авторы хотели бы поблагодарить коллектив I хирургического отделения ДКБ ОАО РЖД на станции Красноярск за их ежедневный труд и неоценимую помощь в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Кириенко А.И. *Клиническая хирургия. Национальное руководство*. Т.2. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. — 825 с. [Savel'ev VS, Kirienko AI. *Klinicheskaya khirurgiya. Natsional'noe rukovodstvo*. Vol. 2. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 825 p. (In Russ).]
2. Ермолов А.С., Иванов П.А., Благовестнов Д.А., и др. *Диагностика и лечение острого панкреатита*. — М.: ВИДАР; 2013. — 384 с. [Ermolov AS, Ivanov PA, Blagovestnov DA, et al. *Diagnostika i lechenie ostrogo pankreatita*. Moscow: VIDAR; 2013. 384 p. (In Russ).]
3. Наумов А.В., Гриневич Т.Н., Найдина В.М. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений // *Тромбоз, гемостаз и реология*. — 2012. — Т.49. — №1 — С. 9–19. [Naumov AV, Grinevich TN, Najdina VM. Homocysteine in pathogenesis of microcirculatory and thrombotic complications. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2012;49(1):9–19. (In Russ).]
4. Винник Ю.С., Дунаевская С.С., Антюфьева Д.А. Возможности современных методов визуализации острого тяжелого панкреатита // *Новости хирургии*. — 2014. — Т.22. — №1 — С. 58–62. [Vinnik YuS, Dunaevskaya SS, Antyufrieva DA. Voz-
5. можности современных методов визуализации острого тяжелого панкреатита. *Novosti khirurgii*. 2014;22(1):58–62. (In Russ).]
5. Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications, and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(2):435–441; quiz 442. doi: 10.1038/ajg.2009.622.
6. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13:e1–15. doi: 10.1016/j.pan.2013.07.063.
7. 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 GR, Spiridonova EA, Rojzman EV, et al. Analiz prokoagulyantnoi, antikoagulyantnoi i fibrinoliticheskoi aktivnosti krovi na rannikh stadiyakh techeniya ostrogo pankreatita. *Vestnik intensivnoi terapii*. 2014;(1):40–44. (In Russ).]
8. Глухова Т.Н., Чеснокова Н.П., Рогожина И.Е., Сергеева О.Н. Современные представления о патогенезе гемостаза как сово-

- купности типовых патологических процессов и патологических состояний, осложняющих течение беременности // *Научное обозрение. Медицинские науки.* — 2016. — №2 — С. 12–32. [Glukhova TN, Chesnokova NP, Rogozhina IE, Sergeeva ON. Modern understanding of the pathogenesis of preeclampsia as a set of sample pathological process and pathological conditions, complicated pregnancy. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki.* 2016;(2):12–32. (In Russ).]
9. Смолина Е.Н., Кадинская М.И., Приданцева О.В., Трапицына А.С. Изменения свертывающей системы крови при острых хирургических заболеваниях органов панкреатобилиарной зоны // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.* — 2009. — Т.16. — №3 — С. 40–42. [Smolina EN, Kadinskaya MI, Pridanseoa OV, Trapitsyna AS. Changes in the coagulation system in acute surgical pathology in the organs of pancreatobiliary zone. *Uchenye zapiski SPGMU im. akad. I.P. Pavlova.* 2009;16(3):40–42. (In Russ).]
 10. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. *Острый панкреатит.* — М.: МЕДпресс-информ; 2003. — 224 с. [Yaickii NA, Sedov VM, Sopiya RA. *Ostryi pankreatit.* Moscow: MEDpress-inform; 2003. 224 p. (In Russ).]
 11. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol.* 2008;14(5):675–684. doi: 10.3748/wjg.14.675.
 12. Хмара М.Б., Козлов В.В., Гнилосыр П.А., и др. Анализ летальности при остром деструктивном панкреатите // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* — 2013. — Т.3. — №2 — С. 423. [Khmara MB, Kozlov VV, Gnilyosyr PA, et al. Analiz letal'nosti pri ostrom destruktivnom pankreatite. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsii.* 2013;3(2):423. (In Russ).]
 13. Мизгирёв Д.В., Дуберман Б.Л., Эпштейн А.М., и др. Осложнения и летальность при миниинвазивном лечении острого некротического панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии.* — 2014. — Т.19. — №2 — С. 66–71. [Mizgirev DV, Duberman BL, Epshtein AM, et al. Complications and mortality rates in mini-invasive procedures for acute necrotizing pancreatitis. *Annaly khirurgicheskoi gepatologii.* 2014;19(2):66–71. (In Russ).]
 14. Власов А.П., Кормишкин А.Е., Рубцов О.Ю., и др. Состояние гуморального компонента системы гемостаза на начальных этапах острого панкреатита // *Современные проблемы науки и образования.* — 2015. — №5 — С. 51. [Vlasov AP, Kormishkin AE, Rubcov OYu, et al. Complications and mortality rates in mini-invasive procedures for acute necrotizing pancreatitis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2015;(5):51. (In Russ).]
 15. Тарабрин О.А., Щербаков С.С. Особенности диагностики нарушений гемостаза и оптимизация инфузионной терапии при тяжелом течении деструктивного панкреатита // *Медицина неотложных состояний.* — 2014. — №2 — С. 40–44. [Tarabrin OA, Shcherbakov SS. Features of diagnosis of hemostatic disorders and optimization of infusion therapy for severe destructive pancreatitis. *Emergency medicine.* 2014;(2):40–44. (In Russ).]
 16. Kerekes L, Arkossy P, Altorjay I, et al. Evaluation of hemostatic changes and blood antioxidant capacity in acute and chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(42):1746–1749.
 17. Radenkovic D, Bajec D, Karamarkovic A, et al. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis. *Pancreas.* 2004;29(2):152–156. doi: 10.1097/00006676-200408000-00010.
 18. Malinowska J, Kolodziejczyk J, Olas B. The disturbance of hemostasis induced by hyperhomocysteinemia; the role of antioxidants. *Acta Biochim Pol.* 2012;59(2):185–194.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Винник Юрий Семёнович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 248-79-71, **e-mail:** yuvinnik@yandex.ru, **SPIN-код:** 5070-8140, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Дунаевская Светлана Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 248-79-71, **e-mail:** vikto-potapenk@yandex.ru, **SPIN-код:** 8322-7672, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-2820-4737>

Антуфриева Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии им. проф. М.И. Гульмана Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, **тел.:** +7 (391) 248-79-71, **e-mail:** antyufrievadaria@gmail.com, **SPIN-код:** 4237-0480, **ORCID ID:** <http://orcid.org/0000-0003-0190-7336>