

УДК 616–005.1–08+616.37–006.2

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ПСЕВДОКИСТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Б. С. Запорожченко, В. Г. Шевченко, О. Б. Зубков, И. Е. Бородаев, А. А. Горбунов

*Одесский национальный медицинский университет,
Центр хирургии печени и поджелудочной железы, г. Одесса*

FUNCTIONAL STATE OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS, OPERATED FOR PANCREATIC PSEUDOCYSTS

B. S. Zaporozhchenko, V. G. Shevchenko, O. B. Zubkov, I. E. Borodayev, A. A. Gorbunov

РЕФЕРАТ

Оперативное лечение псевдокист (ПК) поджелудочной железы (ПЖ) сопровождается изменением показателей свертывающей системы крови, которые характеризуют как гиперкоагуляционные. Эти нарушения отмечают через 12–24 ч после оперативного вмешательства, их частота существенно уменьшается при применении пентоксифиллина (ПТФ). Наиболее выраженное снижение интраоперационной гиперкоагуляции отмечено при применении эндоскопического дренирования со стентированием полости ПК.

Ключевые слова: псевдокиста поджелудочной железы; миниинвазивные хирургические методы лечения; свертывание крови; пентоксифиллин.

SUMMARY

Operative treatment of pancreatic pseudocysts coincides with the indices of the blood coagulation system change, which are characterized as a hypercoagulative. These disorders are noted in 12–24 h postoperatively, their rate is reducing substantially while application of pentoxifylline. Most significant lowering of intraoperative hypercoagulation was noted while application of endoscopic drainage with the pseudocysts cavity stenting.

Key words: pancreatic pseudocyst; miniinvasive surgical methods of treatment; coagulation of blood; pentoxifylline.

В патогенезе панкреатита существенными механизмами формирования осложнений как при острой, так и хронической формах могут быть нарушения механизмов свертывания крови [1, 2]. На высоте воспалительных изменений в ткани ПЖ соответствующие нарушения обусловлены повышением протеолитической активности крови, в то время как при хроническом панкреатите более важное значение имеют метаболические расстройства, связанные с изменением функции печени, а также процессов всасывания продуктов пищеварения [3]. Особенности состояния системы коагуляции крови у пациентов при осложнениях ПК ПЖ, которым была оказана хирургическая помощь, не изучены.

Целью работы было изучение состояния системы гемостаза в послеоперационном периоде у пациентов, оперированных по поводу ПК ПЖ. Дополнительной задачей было исследование гемостаза в условиях применения препарата, уменьшающего выраженность воспалительной реакции, ПТФ, а также миниинвазивного хирургического вмешательства — эндоскопического дренирования полости кисты с применением стентирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализирован опыт эндоскопического и лапароскопического лечения в клинике 148 пациентов по поводу ПК ПЖ за период с 2005 по 2011 г. Из них у 75 — применены миниинвазивные методы лечения. Мужчин было 105 (71,0%), женщин — 43 (29,0%). Возраст пациентов от 24 до 71 года, в среднем $(43,6 \pm 1,21)$ года. Клиническими проявлениями ПК ПЖ были признаки, характерные для хронического панкреатита: устойчивый болевой синдром — у 138 (93,2%) больных, похудение на 20 кг за последние полгода — у 115 (77,7%), хроническая непроходимость двенадцатиперстной кишки — у 49 (33,1%), диарея — у 58 (39,1%), иктеричность кожи и склер — у 15 (10,1%).

Динамика показателей свертывающей системы крови у пациентов, которым осуществляли оперативное лечение по поводу ПЖ

Показатель	Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)		
	в норме	до операции (n=20)	в сроки после операции, ч
		2,5	12 24 48
Количество тромбоцитов, $\times 10^9$ в 1 л	261,3 \pm 7,9	275,2 \pm 8,4	260,7 \pm 9,2 215,6 \pm 7,3* 247,3 \pm 8,6 252,1 \pm 9,2
Активированное время свертывания крови, с	175,4 \pm 6,5	169,3 \pm 7,1	159,6 \pm 6,8 145,2 \pm 5,7* 147,4 \pm 5,9* 165,6 \pm 7,3
Активированное время рекальцификации, с	67,2 \pm 1,2	65,4 \pm 1,4	63,1 \pm 1,5 59,4 \pm 1,7* 62,3 \pm 1,9 64,7 \pm 2,1
Протромбиновый индекс, %	90,4 \pm 2,5	87,0 \pm 3,1	85,3 \pm 3,3 83,2 \pm 2,7* 80,5 \pm 3,2* 87,2 \pm 4,4
Общий фибриноген, г/л	3,64 \pm 0,12	3,45 \pm 0,13	3,24 \pm 0,12 2,61 \pm 0,11 2,74 \pm 0,09* 2,88 \pm 0,12
Фибриназа, с	71,4 \pm 3,6	69,2 \pm 2,9	70,3 \pm 2,7 67,6 \pm 1,3 68,3 \pm 1,7 65,4 \pm 1,9
Толерантность к гепарину, с	637,6 \pm 15,9	628,1 \pm 14,7	593,2 \pm 13,9 557,4 \pm 9,5* 573,4 \pm 10,1* 580,6 \pm 12,3
Антитромбин III, %	100,0 \pm 4,6	97,6 \pm 3,8	91,4 \pm 2,9 72,4 \pm 2,7* 77,5 \pm 3,0* 86,7 \pm 3,2
Общая фибринолитическая активность	20,7 \pm 2,4	19,4 \pm 2,2	18,3 \pm 1,3 14,2 \pm 0,7* 13,8 \pm 0,9* 16,7 \pm 1,2
Активаторы плазминогена, %	103,2 \pm 4,2	101,8 \pm 3,7	105,7 \pm 3,9 111,3 \pm 3,3 109,4 \pm 4,2 109,6 \pm 4,5
Ингибиторы плазминогена, усл. ед.	2,47 \pm 0,18	2,51 \pm 0,21	2,30 \pm 0,17 2,27 \pm 0,13 2,25 \pm 0,16 2,31 \pm 0,23

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у практически здоровых лиц ($P < 0,05$, ANOVA+Newman – Keuls тест).

Всем больным проведено ультразвуковое исследование, КТ, у некоторых – МРТ.

При выполнении миниинвазивных хирургических вмешательствах придерживались существующих правил. Принимали во внимание состояние протока ПЖ, тяжесть нарушения экзокринной функции ПЖ. У 35 пациентов проведена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЕРХПГ) в целях выявления сообщения полости ПК с протоками ПЖ.

Тактика лечения определялась числом, размерами и локализацией ПК, степенью их зрелости, тяжестью осложнений, состоянием пациентов.

При осуществлении внутреннего дренирования ПК путем формирования гастростомы миниинвазивными методами применяли разработанную в клинике технологию, способствующую повышению прочности формируемого соустья (патент Украины 22915).

Всего лапаротомные вмешательства выполнены у 73, эндоскопические – у 75 больных. Проанализированы результаты наблюдений в трех группах пациентов, у которых для лечения ПК применяли стандартные миниинвазивные вмешательства (у 20 – группа 1), ПТФ (у 18 – группа 2) и эндоскопическое стентирование полости ПК (у 15 – группа 3).

Показатели гемостаза исследовали в крови, взятой из локтевой вены, с использованием комплекса общепринятых методик. Количество тромбоцитов подсчитывали в камере Горяева по методу G. Brevher и соавторов (1951) [4]. Для характеристики первой фазы свертывания крови применяли методики, обеспечивавшие анализ выраженности процесса образования протромбиназы: время образования кровяного сгустка при активировании контактной фазы – по методике Р. G. J. Hattersley (1966) [4, 5]; активированное время рекальцификации – по методу H. D. Bergerhof, U. L. Rok (1954) [5]. Для характеристики второй фазы свертывания крови изучали протромбиновое время [4], содержание общего фибриногена определяли по методу Р. А. Рутберга (1961) [4].

Результаты исследований обрабатывали статистически с применением метода ANOVA и критерия Newmann – Keuls, адекватных для данных условий наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До начала операции показатели свертывающей системы крови были сходны с таковыми в группе практически здоровых лиц (см. таблицу), за исключением содержания тромбоцитов ($P > 0,05$).

Через 12 ч с момента завершения оперативного вмешательства отмечено уменьшение количества тромбоцитов на 21,7% по сравнению с таковым до операции ($P < 0,05$). Активированное время свертывания крови достоверно уменьшилось – на 16,0%, активированное время рекальцификации – на 11,6% ($P < 0,05$), толерантность плазмы к гепарину – на 11,4%, уровень анти-

тромбина III — на 15,8%, общая фибринолитическая активность крови — на 16,8% ($P < 0,05$). Некоторые показатели были снижены и через 24 ч после вмешательства. Так, отмечено достоверное уменьшение активированного времени свертывания крови — на 12,9% ($P < 0,05$), толерантности плазмы к гепарину — на 8,9%, содержания антитромбина III — на 20,6%, общей фибринолитической активности крови — на 18,9% ($P < 0,05$). Кроме того, достоверно снизился протромбиновый индекс — на 7,5% по сравнению с таковым до операции ($P < 0,05$), уменьшилось содержание общего фибриногена — на 21,0% ($P < 0,05$).

Существенный интерес представляло изучение изменений коагулограммы в условиях применения ПТФ, способствующего уменьшению выраженности воспалительной реакции, а также при максимально щадящих вмешательствах с применением эндостентирования полости ПК, что предотвращало абсорбцию медиаторов воспаления в общий кровоток.

В условиях применения ПТФ (группа 2) отмечена тенденция к менее выраженному уменьшению количества тромбоцитов, активированного времени свертывания крови, а также активированного времени рекальцификации по сравнению с соответствующими показателями при выполнении оперативных вмешательств без стентирования (группа 1). Однако изменения показателей в группах не были достоверными и не превышали таковых у практически здоровых лиц ($P > 0,05$). У больных, которым проводили дренирование полости ПК путем эндостентирования (группа 3), исследованные показатели были достоверно больше таковых в группе 1 — соответственно на 11,9, 7,9 и 9,2% ($P < 0,05$).

Протромбиновый индекс у больных группы 2 не отличался от такового в группе практически здоровых лиц ($P > 0,05$), группы 3 — был на 6,8% меньше ($P < 0,05$). Также в условиях применения ПТФ отмечали снижение уровня фибриногена в крови по сравнению с таковым в группе 1 на 10,8% ($P < 0,05$). Однако исследованный показатель, как и в группе 3, был достоверно меньше, чем у практически здоровых лиц — соответственно на 13,9 и 9,7% ($P < 0,05$).

Толерантность плазмы к гепарину в условиях применения терапии, а также операции с эндостентированием не отличалась от таковой у практически здоровых лиц ($P > 0,05$).

Содержание антитромбина III и общая фибринолитическая активность крови, хотя и были достоверно большими в группах 2 и 3 по сравнению с показателями в группе 1, но достоверно меньшими, чем у практически здоровых лиц ($P < 0,05$). Содержание антитромбина III у пациентов группы 3 было меньшим, чем у практически здоровых лиц, на 8,8% ($P < 0,05$), общая фибринолитическая активность крови — на 12,6% ($P < 0,05$).

Таким образом, у пациентов, которым выполняли миниинвазивные вмешательства по поводу ПК ПЖ, в раннем послеоперационном периоде отмечено уменьшение количества тромбоцитов в крови, активированного времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, протромбинового индекса, содержания общего фибриногена, толерантности плазмы к гепарину, содержания антитромбина III, а также общей фибринолитической активности крови. Указанные изменения наблюдали на фоне тенденции к увеличению содержания активаторов пламиногена и уменьшения — ингибиторов пламиногена. Такой комплекс изменений может свидетельствовать о формировании состояния гиперкоагуляции, которое может предшествовать диссеминированному неконтролируемому потреблению факторов свертывания крови [3], синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, проявляющемуся увеличением потребления тромбоцитов в процессе свертывания крови, повышением прокоагулянтной активности, угнетением антикоагулянтных свойств крови и фибринолиза, что обусловлено действием провоспалительных цитокинов [6]. Данные, свидетельствующие об эффективности ПТФ, который способствовал снижению уровня провоспалительных цитокинов [7], также показывают их роль в патогенезе транзиторного состояния гиперкоагуляции, индуцируемого в условиях вмешательства по поводу ПК ПЖ.

Вероятно, при наличии сопутствующих заболеваний, снижении компенсаторных резервов системы свертывания — противосвертывания крови состояние прокоагуляции обуславливает высокий риск возникновения тромбоэмболии, что следует учитывать в общем комплексе факторов прогноза течения послеоперационного периода [2, 8].

Представленные результаты показали, что применение хирургических технологий, направленных на предупреждение абсорбции продуктов коагуляции — медиаторов воспаления в общий кровоток оптимально в отношении профилактики транзиторного гиперкоагулятивного сдвига в послеоперационном периоде.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, которым проведено миниинвазивное оперативное лечение ПК ПЖ, через 12 — 24 ч после вмешательства отмечен сдвиг свертывающей системы крови в сторону гиперкоагуляции.

2. Для предупреждения послеоперационного сдвига в сторону гиперкоагуляции целесообразно выполнение вмешательства на фоне применения ПТФ, а также внедрение минимально травмирующих методов эндоскопического дренирования со стентированием полости кисты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналіз результатів мініінвазивного хірургічного лікування хворих з ускладненим хронічним панкреатитом / Б. С. Запорожченко, А. А. Горбунов, В. І. Шишлов [та ін.] // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. "Медицина". — 2007. — Вип. 31. — С. 109 — 111.
2. Шалимов А. А. Хирургическое лечение инфицированного некротического панкреатита / А. А. Шалимов, М. Е. Ничитайло, В. В. Крыжевский // Клін. хірургія. — 2002. — № 5–6. — С. 5 — 6.
3. Levi M. New treatment strategies for disseminated intravascular coagulation based on current understanding of the pathophysiology / M. Levi, E. de Jonge, T. van der Poll // *Ann. Med.* — 2004. — Vol. 36, N 1. — P. 41 — 49.
4. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / В. П. Балуда, Э. С. Баркаган, Е. Д. Гольдберг [и др.]. — Томск, 1980. — 313 с.
5. Грицюк А. И. Практическая гемостазиология / А. И. Грицюк, Е. Н. Амосова, И. А. Грицюк. — К.: Здоровья, 1994. — 256 с.
6. Changes in the blood coagulation, fibrinolysis, and cytokine profile during laparoscopic and open cholecystectomy / M. Schietroma, F. Carlei, A. Mownah [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2004. — Vol. 18, N 7. — P. 1090 — 1096.
7. Pentoxifylline and propentofylline are inhibitors of TNF- α release in monocytes activated by advanced glycation endproducts / I. Meiners, S. Hauschildt, K. Nieber, G. Munch // *J. Neural. Transm.* — 2004. — Vol. 111, N3. — P.441–447.
8. Современная тактика хирургического лечения псевдокист поджелудочной железы / В. Г. Ярешко, С. Г. Живица, Ю. А. Михеев [и др.] // Укр. журн. хірургії. — 2009. — № 4. — С. 140 — 143.

