

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

На правах рукопису

ПІДГІРНИЙ
БОГДАН ЯРОСЛАВОВИЧ

УДК 616.37-002-036.11-005.3-08

**ПЕРЕХРЕСНІ МЕХАНІЗМИ ЗАПАЛЕННЯ І ГЕМОСТАЗУ В
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ**

14.01.03 – хірургія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник
Чуклін Сергій Миколайович
доктор медичних наук, професор

Львів – 2017

ЗМІСТ

	стор.
Перелік умовних скорочень	4
Вступ	6
Розділ 1. Взаємозв'язок запалення і гемостазу у хворих на гострий панкреатит (огляд літератури)	11
1.1 Порушення в гемостазі у хворих на гострий панкреатит і шляхи корекції	11
1.2 Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит	26
Розділ 2. Загальна характеристика хворих і методів обстеження	36
Розділ 3. Застосування еноксапарину при експериментальному гострому некротичному панкреатиті	60
Розділ 4. Система гемостазу і маркери запального процесу у хворих на гострий панкреатит	86
4.1 Плазмова ланка гемостазу у хворих на гострий панкреатит	86
4.2 Активність антитромбіну III у плазмі крові хворих на гострий панкреатит	100
4.3 XIIa-залежний фібриноліз у хворих на гострий панкреатит	104
4.4 Маркери активування згортання крові у хворих на гострий панкреатит	107
4.5 Деякі компоненти судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих на гострий панкреатит	116
4.6 Маркери запального процесу у хворих на гострий панкреатит	123
4.7 Прогнозування органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит	145
Розділ 5. Корекція гемостазіологічних порушень і протизапальна терапія у хворих на гострий панкреатит	154

5.1 Результати застосування еноксапарину у хворих на гострий панкреатит середньої тяжкості	155
5.2 Результати застосування еноксапарину у хворих на тяжкий гострий панкреатит	167
Розділ 6. Аналіз і узагальнення результатів дослідження	185
Висновки	214
Список використаних джерел	217
Додатки	255

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТ	антитромбін
АФК	активні форми кисню
АФН	активні форми нітрогену
АЧТЧ	активований частковий тромбопластиновий час
ГПТ	гепарин-індукована тромбоцитопенія
ГП	гострий панкреатит
ГБП	гострий біліарний панкреатит
ДВЗ	дисеміноване внутрішньосудинне зсідання
ЕРХПГ	ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатикографія
ІАП-1	інгібітор активатора плазміногену 1 типу
ІЛ	інтерлейкін
ІШТФ	інгібітор шляху тканинного фактора
ММП	матриксна металопротеїназа
МНВ	міжнародне нормоване відношення
МПО	мієлопероксидаза
НМГ	низькомолекулярний гепарин
НЛС	нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення
ПАР-1	протеаз-активований рецептор-1
ПІ	протромбіновий індекс
ПЗ	підшлункова залоза
ПС	протеїн С
ПЧ	протромбіновий час
Р-амілаза	панкреатична амілаза
РФМК	розчинні фібрин-мономірні комплекси
СРБ	С-реактивний білок
ТАІФ	тромбін-активований інгібітор фібринолізу
ТАП	тканинний активатор плазміногену

ТАФ	тромбоцит-активуючий фактор
ТМ	тромбомодулін
ТФ	тканинний фактор
ТЧ	тромбіновий час
УАП	урокиназний активатор плазміногену
ФАТ	фактор активації тромбоцитів
ФНП	фактор некрозу пухлин
ФВ	фактор Willebrand
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BISAP	bedside index for severity in acute pancreatitis
EPCR	endothelial cell protein C receptor
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
cNOS	конститутивна синтаза оксиду нітрогену
iNOS	індуцибельна синтаза оксиду нітрогену
HMGB1	high mobility group box 1 protein
H ₂ S	сульфід гідрогену
MAC-1	macrophage antigen 1
NF-κB	nuclear factor κB
NO	оксид нітрогену
PECAM-1	platelet/endothelial cell adhesion molecule 1
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
VEGF	vascular endothelial growth factor

ВСТУП

Актуальність теми. У 70-80% хворих на гострий панкреатит (ГП) спостерігається легкий перебіг, але у 20-30% пацієнтів захворювання перебігає тяжко з істотною смертністю до 30-40% [234, 289, 334]. Органна недостатність є провідним фактором, що визначає тяжкість і є основною причиною ранньої смертності, у той час як вторинні інфекції, зокрема, інфікований панкреонекроз і сепсис, відповідальні за пізні смертельні випадки [75].

Патогенез ГП продовжує залишатися загадкою для вчених. Проте, значні досягнення в галузі фундаментальних досліджень в останнє десятиріччя покращили відомості про патофізіологічні процеси при ГП. Цитокіни [28, 223, 256, 346], вільні радикали кисню і нітрогену [25, 73, 85, 123, 254, 296], Ca^{2+} [66, 85, 288], стрес ендоплазматичного ретикулуму [111], нейтрофіли [241, 242, 361], аутофагія [126, 176, 290], DAMP (pathogen-associated molecular pattern) [69, 144], металопротеїнази [51, 220, 330], адіпокіни [72, 108, 191], ядерний фактор NF- κ B [204, 246, 345], молекули адгезії [114, 178, 311], мітохондріальна дисфункція [224, 227, 309], ішемія ПЗ (ПЗ) [258, 322, 328] були визначені важливими чинниками в патогенезі ГП та його системних ускладнень. Але, незважаючи на прогрес у розумінні ранніх подій при ГП, необхідні додаткові дослідження для швидшого і точного прогнозування тяжкого перебігу захворювання, а також конкретнішого і цілеспрямованішого лікування.

Водночас, впровадження фундаментальних наукових знань в клінічну практику відстає, а висока смертність серед хворих на тяжкий ГП пов'язана також із відсутністю специфічного лікування [20, 236]. У теперішній час лікування хворих на ГП, як і раніше, у багатьох випадках є симптоматичним [19, 77, 80, 189, 190, 306, 358]. Хоча, певне зниження летальності було досягнуто завдяки поліпшенню інтенсивної терапії і менш інвазійному хірургічному лікуванню у важких випадках [358].

Ранні патологічні події при ГП, як місцеві, так і системні, пов'язані із судинними розладами, включаючи активацію і пошкодження ендотелію, порушення регуляції судинного тонуусу, підвищення судинної проникності, збільшення міграції лейкоцитів до тканин, і активацію коагуляції. Ішемія ПЗ з вазоспазмом, яка передує некротичним змінам ПЗ на ранній стадії ГП, венозний застій, інтерстиціальний набряк, системне запалення і підвищене зсідання крові, мікротромбози, які супроводжують тяжкий ГП, можуть зіграти ключову роль у розвитку панкреонекрозу і органної дисфункції, порушеннях спланхнічного кровообігу [18, 27, 269, 270, 294, 322]. У зв'язку з тим, що локальне і системне запалення, розлади в системі гемостазу є одними з ключових компонентів патогенезу ГП вже на ранніх його стадіях, а в подальшому і розвитку тромбогеморагічних ускладнень, то цілком актуальним стає питання про включення в комплексну терапію лікування хворих на ГП препаратів з комбінованою антикоагулянтної і протизапальної спрямованістю.

Усе це обумовлює актуальність проблеми і необхідність подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом наукової теми „Клініко-патофізіологічні аспекти анестезіологічного забезпечення операційних втручань та інтенсивної терапії у хворих із порушенням гомеостазу” (№ державної реєстрації 0115U000049, шифр: ІН21.06.001.15) кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Мета і задачі дослідження. Мета дослідження – поліпшення результатів лікування хворих на гострий панкреатит на підставі вивчення взаємозв'язку запалення і гемостазу і застосування низькомолекулярних гепаринів.

Основні завдання дослідження:

1. Вивчити патогенетичні особливості при L-орнітин-індукованому ГП в експерименті.
2. Визначити порушення у системі гемостазу у хворих на ГП.
3. Дослідити окремі медіатори запальної відповіді у пацієнтів з ГП.
4. Визначити особливості зв'язку компонентів запалення і гемостазу у хворих на ГП.
5. Дослідити прогностичну цінність показників гемостазу і запалення при ГП.
6. Обґрунтувати ефективність застосування еноксапарину при ГП в експерименті і клініці.

Об'єкт дослідження – гемостаз і запалення у хворих на ГП.

Предмет дослідження – нітрозаційний стрес при L-орнітин-індукованому ГП; показники плазмової і тромбоцитарної ланки гемостазу, природних антикоагулянтів і фібринолізу в залежності від тяжкості перебігу у хворих на ГП; протизапальна і антикоагуляційну терапія у лікуванні ГП в експерименті і клініці.

Методи дослідження. Загальноклінічні, радіологічні, лабораторні для встановлення діагнозу, вибору методу лікування, контролю за перебігом захворювання і ефективністю терапії; колориметричні, імунотурбідиметричні, імуноферментні для оцінки показників гемостазу, цитокінів, С-реактивного білка (СРБ), гідрогену сульфіді (H_2S); статистичні для опрацювання результатів дослідження. Спеціальні методи дослідження проводилися в Інституті патології крові та трансфузійної медицини НАМН України, сертифікованих лабораторіях „Медіс” і „Сінево”, на кафедрах клінічної лабораторної діагностики і хірургії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Експериментальна частина роботи виконана в Державному науково-дослідному контрольному інституті ветеринарних препаратів та кормових добавок, на кафедрах

біологічної хімії, патологічної анатомії і судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Наукова новизна одержаних результатів. Визначено, що в патогенезі L-орнітин-індукованого ГП у щурів важливу роль грає нітрозацийний стрес і зміни у системі гемостазу, що призводить до ураження багатьох органів і систем.

Проведено оцінку особливостей порушення в системі гемостазу у хворих при різних формах ГП і їх зв'язок з медіаторами запальної відповіді. Визначено, що глибина цих змін залежить від тяжкості ГП. Уперше встановлено, що тяжкість патологічного процесу, стану хворих на ГП, виникнення органної дисфункції і її важкість корелюють із запально-індукованою тромбофілією у цих пацієнтів.

Обґрунтована доцільність застосування еноксапарину у лікуванні хворих на тяжкий ГП, що обумовлено його антикоагуляційною, протизапальною і ендотелій-протективною дією.

Практичне значення одержаних результатів. Розширене дослідження показників гемостазу і маркерів запалення дає можливість оцінити ступінь вираженості коагулопатії у хворих на ГП. Запропоновано застосовувати у лікуванні хворих на ГП середньої тяжкості і тяжкий ГП низькомолекулярні гепарини. Це дозволяє знизити необхідність у великих операційних втручаннях, скорегувати органну і поліорганну дисфункції, зменшити летальність.

Результати роботи впроваджено у навчальний процес на кафедрах анестезіології та інтенсивної терапії, хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, використовуються у діагностично-лікувальному процесі медичних закладів міст Львова, Івано-Франківська, Рівного.

Особистий внесок здобувача. Автор визначив мету і завдання дослідження, брав участь в обстеженні та лікуванні багатьох хворих. Конкретні результати досліджень, їх статистичний аналіз і узагальнення

здобувач отримав і провів самостійно. Автор визначив особливості перехресних взаємозв'язків між запаленням і гемостазом у хворих на ГП, патогенетичну спрямованість лікування.

Результати роботи автор опублікував у статтях, доповідав на національних і міжнародних форумах. Усі матеріали з особливостей виникнення порушень у гемостазі, їх корекції в опублікованих роботах значною мірою належать авторові.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були представлені на: 48-ій зустрічі Європейського панкреатичного клубу (Ліверпуль, Велика Британія, 2016), XXIII Міжнародному конгресі Асоціації гепатопанкреатобіліарних хірургів країн СНД „Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии” (Мінськ, Білорусія, 2016), 47-ій зустрічі Американської асоціації панкреатологів (Бостон, США, 2016), конференції з міжнародною участю „Структура судинних паттернів та їх клінічна маніфестація в хірургічній, педіатричній та терапевтичній практиці” (Ужгород, 2016).

Публікації. Матеріали дисертації висвітлено у 18 публікаціях, зокрема в 13 статтях (одинадцять у журналах, включених у міжнародні наукометричні бази даних; з них дві статті у закордонних виданнях) і 5 роботах у матеріалах і тезах конференцій, конгресів.

РОЗДІЛ 1

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ЗАПАЛЕННЯ І ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Існує тісна двоспрямований зв'язок між коагуляцією і запаленням [118, 121]. Запалення може бути як причиною, так і наслідком індукції коагуляції [218]. Аналогічним чином, результатом коагуляції може бути не тільки тромбоз, але й активація запального процесу [305]. ГП пов'язаний з розладами у гемостазі [50]. Стадія цих розладів залежить від тяжкості ГП, а їх оцінка вкрай з метою прогнозування наслідків захворювання при надходженні в лікарню і своєчасної корекції [1, 21, 78].

1.1 Порушення в гемостазі у хворих на гострий панкреатит і шляхи корекції

Гострий панкреатит характеризується спектром симптомів, починаючи від місцевого запального процесу до тяжкої форми (гострий некротичний панкреатит), яка пов'язана з системною запальною відповіддю і високою смертністю [15, 135, 312]. Розвиток гострого некротичного панкреатиту, як правило, пов'язаний з некрозом ацинусів ПЗ [2, 196]. Апоптоз ацинарних клітин, вивільнення цитокінів, активація коагуляції, ішемія і некроз тканин є ключовими факторами в погіршенні стану, а також у розвитку відповідних екстрапанкреатичних ускладнень [8, 38].

ГП індукує сильну запальну відповідь в експериментальних моделях на тваринах і в людини, і це не залежить від ініціюючого фактора пошкодження ацинарних клітин [142]. Патофізіологічні механізми розвитку ГП включають в себе передчасну активацію трипсиногену з подальшою активацією коагуляції і запальних каскадних систем, що призводить до пошкодження ацинарних клітин ПЗ і витоку активованих ферментів і прозапальних сполук у перипанкреатичні тканини [56]. Виділення прозапальних медіаторів у загальний кровоплин призводить до синдрому системної запальної відповіді

[142]. Основні медіатори запалення при ГП – фактор некрозу пухлини (ФНП), інтерлейкіни (ІЛ) 1, 6 і 8, хемокіни і фактор активації тромбоцитів (ФАТ) [219].

Медіатори запалення, у свою чергу, можуть впливати на гемостаз. Шляхи запалення і коагуляції тісно пов'язані між собою. Наприклад, прозапальні цитокіни (ФНП, ІЛ-1 β) діють аутокринно і паракринно, активуючи нейтрофіли і моноцити. Ці цитокіни також активують ендотеліальні клітини, підвищуючи синтез молекул адгезії, зокрема, Р- і Е-селектину, та хемокінів [24]. Це призводить до рекрутменту лейкоцитів до місця пошкодження [13]. Активовані моноцити і ендотеліальні клітини експресують тканинний фактор (ТФ), який ініціює каскад коагуляції. ТФ може також експресуватися клітинами пошкодженої ПЗ. Комплекс ТФ/VІІа активує фактор X у Xа (або фактор XI у XIа), і комплекс фактор Xа/фактор Va перетворює протромбін у тромбін. Тромбін не тільки утворює згусток фібрину, але також є потужним стимулятором рецептора-1, активованого протеазою (ПАР-1 – протеаз-активований рецептор-1). Активація ПАР-1 викликає прозапальні реакції, у тому числі секрецію цитокінів і факторів росту, і підвищує синтез молекул адгезії. Хоча згортання крові пов'язано із запаленням при запальних процесах, протеази, які походять від клітин запального інфільтрату активуються, беруть участь у шляхах коагуляції і фібринолізу [121].

Ступінь системних порушень гемостазу при ГП варіює від субклінічної активації коагуляції, яка може бути виявлена тільки за допомогою чутливих маркерів активації факторів згортання, до блискавичного синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ), що характеризується множинними системними мікросудинними тромбозами і профузними кровотечами з різних ділянок [26]. Синдром поліорганної дисфункції і ДВЗ є серйозними ускладненнями і головними чинниками, які сприяють високій смертності при ГП [14, 263]. Ці ускладнення є результатом мікроциркуляторних порушень і мікросудинного тромбозу, які обумовлені

пошкодженнями ендотеліальних клітин судин і гіперкоагуляцією [23, 259]. Ультраструктурні зміни у ПЗ при ГП у людини включають інфільтрацію поліморфноядерними лейкоцитами стромы і паренхіми, внутрішньо- і позасудинне накопичення тромбоцитів і мікротромби в кровоносних судинах [60].

При ГП порушення у системі згортання/фібриноліз тісно пов'язані з тяжкістю ГП і дисфункцією органів [22]. Співвідношення коагуляції і фібринолізу при ГП залежить від складних взаємодій активаторів та інгібіторів у процесі згортання і фібринолізу, а також від реакцій ємодіючих з ними інших протеолітичних механізмів [10]. На практиці ці складні взаємодії виливаються в переважання того чи іншого процесу на різних етапах розвитку ГП, і яке з них буде превалюючим передбачити важко [21].

Зміни у гемостазі при панкреатиті можуть мати прогностичне значення, і дані досліджень на тваринах припускають, що гальмування гемостазу може впливати на тяжкість захворювання [203].

Запалення може ініціювати коагуляцію в декількох точках у первинних і вторинних системах гемостазу [6]. Прозапальні цитокіни є основними медіаторами імунної системи, і серед них ІЛ-6 може стимулювати продукцію тромбоцитів [360]. Тромбоцити, які продукуються у відповідь на запалення, є тромбогенішими, з підвищеною чутливістю до агоністів тромбоцитів [96]. Інфекційні агенти і численні медіатори запалення можуть бути активаторами тромбоцитів, зокрема, бактеріальний ендотоксин, тромбоксан A_2 , ФАТ, і катепсин G (фермент, який вивільняється нейтрофілами). Активування тромбоцитів, яке викликане запаленням, може додатково посилювати запальну реакцію двома способами. По-перше, активовані тромбоцити агрегуються, щоб забезпечити негативно заряджену фосфоліпідну поверхню, яка необхідна для вторинного гемостазу [4]. Кінцевим результатом вторинного гемостазу є утворення тромбіну. Тромбін традиційно розглядається в якості каталізатора для конверсії фібриногену в фібрин; проте, сам по собі тромбін є сильним агоністом тромбоцитів і медіатором

запалення [192]. Тромбін модулює запальну систему за допомогою зв'язування зі специфічною групою рецепторів клітинної поверхні, відомих як протеаз-активовані рецептори [305]. По-друге, активовані тромбоцити взаємодіють з ендотеліальними клітинами, стимулюючи адгезію і рекрутмент запальних лейкоцитів. Активовані тромбоцити можуть синтезувати ІЛ-1 β , який підвищує адгезивні властивості ендотеліальних клітин [340].

Адгезія тромбоцитів на ділянках пошкодження судини є багатоступеневим процесом, що включає взаємодії між різними рецепторами тромбоцитів і субендотеліальними лігандами адгезії [302]. Початкове прикріплення тромбоцитів до субендотеліального колагену опосередковується фактором Willebrand (ФВ) – великим мультимерним білком, що секретується клітинами ендотелію та активованими тромбоцитами [250]. Рівень фактора Willebrand значно підвищується після індукції тяжкого ГП у щурів [354].

Прикріплені тромбоцити активуються і змінюють форму, стаючи сферичними і екструзуючи довгі філоподії, які підвищують взаємодії тромбоцит-тромбоцит. Активовані тромбоцити виділяють АДФ зі своїх щільних гранул і синтезують і виділяють тромбоксан A_2 [175]. Вивільнені АДФ і тромбоксан A_2 зв'язуються з різними рецепторами на прилеглих тромбоцитах і їх активують, тим самим залучаючи додаткові тромбоцити у місце пошкодження. Активовані тромбоцити також секретують вміст своїх альфа гранул (наприклад, ФВ, тромбоцитарний фактор росту, коагуляційні кофактори V і VIII) [274]. Нарешті, активовані тромбоцити сприяють згортанню крові за допомогою експресії фосфатидилсерину, негативно зарядженого фосфоліпиду, який зазвичай знаходиться на внутрішній стороні клітинної мембрани тромбоцитів [99]. Зосередження факторів згортання на активованій поверхні тромбоцитів призводить до вибухової генерації тромбіну.

Докази підвищення активації тромбоцитів, пов'язаної з панкреатитом, були продемонстровані в експериментальних моделях на тваринах. Введення

кролям асцитичної рідини від пацієнтів із хронічним панкреатитом викликало агрегацію і активацію тромбоцитів [265]. При ГП тромбоцити були активовані, і їх індекси (середній об'єм тромбоцитів, відношення великих тромбоцитів, ширина розподілу тромбоцитів) були підвищені між початком і ремісією ГП [45]. Середній об'єм тромбоцитів підвищений при ГП [44]. Водночас, інші автори вказують на зниження цього показника [221]. У хворих на ГП при госпіталізації спостерігали посилену активацію тромбоцитів, що знайшло відображення в збільшенні кількості великих тромбоцитів, концентрації маркерів дегрануляції (тромбоцитарний фактор 4 і β -тромбоглобулін), експресії глікопротеїну IIb/IIIa [266].

У той час, як підвищена реакція тромбоцитів характерна для хворих на легкий ГП, зниження кількості тромбоцитів (у зв'язку зі збільшенням споживання тромбоцитів) спостерігається у випадках тяжкого ГП. Низькі рівні тромбоцитів у плазмі у хворих на ГП також пов'язані з поганим клінічним результатом [50]. Зміни агрегаційної активності тромбоцитів при тяжкому перебігу ГП пов'язані з розвитком ниркової, печінкової недостатності та тромбоцитопатією [12].

Одночасно з активацією тромбоцитів, коагуляція відбувається в три етапи, що перекриваються: ініціювання, посилення і поширення [139]. Тканинний фактор є „іскрою”, яка ініціює згортання крові. При нормальних умовах ТФ не експресується клітинами, які перебувають у прямому контакті з кров'ю [64]. Після пошкодження ендотелію стінки, однак, ТФ потрапляє в кров, де він може вільно зв'язуватися з фактором VIIa плазми, утворюючи комплекс ТФ-фактор VII [216]. ТФ також експресується макрофагами і моноцитами після стимуляції медіаторами запалення [225].

Численні медіатори і продукти запалення мають прокоагуляційний ефект на вторинний гемостаз, у тому числі фактор некрозу пухлин α та інші прозапальні цитокіни, ліпопротеїни, С-реактивний білок (СРБ), бактеріальні ендотоксини, так само як активація комплекменту [198]. Ці медіатори ініціюють згортання шляхом підвищення експресії ТФ на ендотеліальних

клітинах, циркулюючих моноцитах і макрофагах [120]. Індукція ТФ сприяє коагуляції через зовнішній шлях (тканинного фактора); коагуляція прогресує через спільний шлях коагуляції (конверсія фактора X у фактор Xa), що призводить до утворення тромбіну [121, 353]. Згортки розвиваються після формування тромбіну. Запалення також опосередковує згортання за допомогою механізму, який не залежить від шляху ТФ: моноцити, активовані запаленням, можуть безпосередньо активувати фактор X, щоб каталізувати перетворення протромбіну в тромбін [231].

Тканинний фактор утворює комплекс з невеликою кількістю циркулюючого активованого фактора VII (ФVIIa) і діє як кофактор для підвищення здатності ФVIIa перетворити FX у FXa і FIX у FIXa на поверхні клітини [216]. FXa активує FV і вони разом перетворюють невелику кількість протромбіну в тромбін [333]. Це відомо як етап ініціювання процесу згортання. Під час фази ампліфікації, невелика кількість тромбіну генерує ініціювання позитивного зворотного зв'язку по собі через подальше активування FV, і, таким чином, збільшує утворення тромбіну [232]. Початок масштабної генерації тромбіну починається з утворення комплексу тенасе (tenase complex) (який складається з ФVIIIa і FIXa) і комплексу протромбінази (складається з FVa і FXa) на аніонній поверхні активованих ендотеліальних клітин або тромбоцитів [139]. Це викликає тромбіновий вибух, який додатково генерує фібрин з фібриногену. Це швидке утворення тромбіну також активує фактор XIII і тромбін-активований інгібітор фібринолізу (ТАІФ). Фактор XIIIa тоді в стані зшивати нитки фібрину для підтримки та стабілізації сітчастої структури фібрину, у той час як ТАІФ захищає сформований тромб від плазмін-опосередкованого фібринолізу [332].

Рівні ТФ в плазмі у хворих на ГП є вищими, ніж у здорових людей, хоча немає статистично значущої різниці в рівні ТФ залежно від тяжкості ГП [109]. Плазмові концентрації ТФ при алкогольному тяжкому ГП з панкреонекрозом були значно вищими, ніж при алкогольному тяжкому ГП

без панкреонекрозу або при неалкогольному тяжкому ГП з панкреонекрозом. Ці результати підтверджують, що збільшення плазмового ТФ може бути пов'язано з розвитком панкреонекрозу при тяжкому алкогольному ГП. Водночас, Andersson E. зі співавт. [344] вказують, що ТФ може бути раннім маркером тяжкого ГП.

Високий рівень інгібітора ТФ у хворих на тяжкий ГП поєднувався з порушенням утворення тромбіну і асоціювалося з розвитком органної дисфункції і ризиком смерті [343].

Іншими вимірами згортання крові є протромбіновий час (ПЧ) і активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), які контролюють зовнішній і внутрішній шляхи згортання, відповідно. Клінічні дослідження показали підвищений ПЧ у пацієнтів з ГП [93]. Тим не менш, не було жодних повідомлень про істотне відхилення в частковому тромбопластиновому часі або в рівнях F1+2 у хворих на ГП [343]. Проте, в іншому дослідженні ПЧ і АЧТЧ були подовжені при ГП і був знижений рівень фібриногену [30].

У той же час, як ці виміри підтверджують ранні порушення гемостазу при ГП, їх корисність у прогнозуванні перебігу захворювання обмежена. Клінічні дослідження, які вимірюють інші параметри (особливо D-димер і антитромбін – АТ) показали кращу специфічність і чутливість у прогнозуванні перебігу, ніж ПЧ або АЧТЧ.

Гострий панкреатит також характеризується порушеннями фібринолізу. З одного боку, є умови для активації фібринолізу по внутрішньому шляху у вигляді активування фактора XII (фактора Nagaman) у зоні контакту крові з пошкодженим ендотелієм. До того ж, в умовах ендотоксемії значно активується синтез ендотелієм тканинного активатора плазміногену, приводячи до вираженої активації фібринолізу. З іншого боку, медіатори запалення (ІЛ-1 і ФНП) різко збільшують активність інгібітора активатора плазміногену, тим самим пригнічуючи фібринолітичний потенціал крові.

При ГП має місце виражена коагулопатія, головним чином за рахунок зниження загальної кількості тромбоцитів та концентрації фібриногену в

плазі крові, особливо за рахунок активації фібринолізу [16]. Проте, було показано, що у хворих на тяжкий ГП стан гіперкоагуляції пов'язаний зі зростанням продукції фібрину при незмінному фібринолізі [352].

На початку в ході запалення фібриноліз підвищується за рахунок збільшення вивільнення активаторів плазміногену з епітеліальних та ендотеліальних клітин, моноцитів і нейтрофілів [179]. Тканинний активатор плазміногену (ТАП) перетворює плазміноген у плазмін, який відповідає за розчинення внутрішньосудинних згортків фібрину [239]. У позаклітинному матриксі урокіназний активатор плазміногену (УАП) і його рецептор також діють, щоб ініціювати фібриноліз через активацію плазміногену в плазмін [230]. Запалення потім знижує фібринолітичну систему через значно підвищену продукцію інгібітора активатора плазміногену 1 типу (ІАП-1), який діє як сильний інгібітор ТАП і УАП. Регуляція ІАП-1 опосередковується запальними цитокінами (зокрема, ФНП- α) і СРБ [320]. Фібриноліз також пригнічений шляхом генерації зимогену тромбін-активованого інгібітора фібринолізу. Активація ТАІФ залежить від генерації великої кількості тромбіну і здатності тромбіну до комплексування з тромбомодуліном (ТМ). Активування ТАІФ пригнічує фібриноліз шляхом непрямого зменшення активації плазміногену, що призводить до зниження генерації плазміну [320].

Фібринолітична система протидіє відкладенню фібрину, таким чином, запобігаючи надмірному накопиченню фібрину в місцях судинного пошкодження і відновлення кровоплину [5]. Плазмін, фермент, який розчиняє згустки фібрину, формується з плазміногену в присутності тканинного активатора плазміногену (ТАП) або урокіназного активатора плазміногену (УАП). Плазмін розщеплює фібрин, що призводить до продукування продуктів розпаду фібрину (зокрема, D-димера) [41].

Рівні показників ДВЗ (низький рівень тромбоцитів і АТ, і високий рівень D-димера) і комплексу тромбін-антитромбін при надходженні, як було встановлено, пов'язані з підвищеною тяжкістю і поганим прогнозом ГП [50].

Чотириразове збільшення рівня D-димера було маркером ускладненого ГП [78]. Хворі на тяжкий ГП, що померли, мали значно вищі рівні D-димеру та ІАП-1, ніж виживші [98]. Високі концентрації D-димера і ІАП-1 у пацієнтів з ГП свідчать про гіперкоагуляцію і мікросудинну коагулопатію, які можуть призвести до утворення мікротромбів і сприяти посиленню поліорганної недостатності.

Деякі дослідники підтверджують, що рівень D-димеру і АТ III можуть використовуватися в якості показників тяжкості перебігу ГП і його наслідків [92, 272].

У хворих на тяжкий ГП була відзначена активація внутрішньосудинного згортання крові [7]. У гемостазіограмі було зменшено час згортання крові, збільшений протромбіновий індекс і концентрація фібриногену в крові, укорочено активований парціальний тромбіновий час і одночасно збільшено кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК).

Тромбін-активованій інгібітор фібринолізу є карбоксипептидазою 58-кДа, яка синтезується в печінці і циркулює в плазмі у вигляді зимогену, активується, в основному, комплексом тромбін/тромбомодулін і перетворюється на активований фермент (ТАІФа) [61]. ТАІФа діє як інгібітор активатора плазміногену тканинного типу залежного фібринолізу [261]. Це зменшує утворення плазміну шляхом розщеплення залишків лізину з поверхні фібрину (і може виступати в якості моста між коагуляцією і фібринолізом) [54]. На додаток до супресії фібринолізу, ТАІФ може також брати участь у запальних процесах [36]. Його роль в якості природної протизапальної молекули вивчається, із зазначенням його здатності пригнічувати активовані фактори комплементу C3a і C5a, а також прозапальні медіатори – брадикінін і розщеплений тромбіном остеопонтін [195]. Враховуючи унікальну біохімічну активність ТАІФ, він може брати участь у запаленні при ГП.

ТАІФ підвищується при ГП [262]. Оцінка рівня ТАІФ у пацієнтів з ГП в поєднанні з іншими маркерами запалення може надати додаткову інформацію для оцінки тяжкості ГП.

Підвищеному згортанню крові при ГП може сприяти і дефіцит природних антикоагулянтів.

Відомі три основні ендогенні антикоагулянти: інгібітор шляху ТФ (ШТФ), антитромбін (АТ) і протеїн С (ПС) [193]. Запальні стани викликають зменшення експресії і функцій АТ і активованого протеїну С (аПС), у той час як концентрація ШТФ послідовно не змінюється [357].

У хворих на тяжкий ГП були відзначені низькі рівні тромбоцитів, АТ III і протеїну С [343].

АТ, плазмовий інгібітор серинової протеази (serpin) синтезується і виділяється печінкою, має широку пригнічуючу активність для ферментів у каскаді коагуляції, особливо тромбіну і фактора Ха [228]. Швидкість пригнічення ферменту антитромбіном є повільною, але прискорюється приблизно в 1000 разів у присутності негативно заряджених полісахаридів, таких як фармакологічний гепарин, а також гепарансульфат, який знайдений на поверхні ендотеліальних клітин [81]. Стимулюючий ефект гепарину та гепарансульфату опосередковується унікальною пентасахаридною послідовністю, який зв'язує АТ з високою афінністю. Зв'язування цієї пентасахаридної послідовності викликає конформаційні зміни в АТ, що полегшує його взаємодію з ФХа, але не з тромбіном. Щоб прискорити інгібування тромбіну антитромбіном, гепарин повинен зв'язуватися одночасно з антитромбіном і тромбіном, процес, який з'єднує фермент і інгібітор разом у потрійний комплекс [81]. АТ також має протизапальні властивості за рахунок індукції вивільнення простагліцину з ендотеліальних клітин, пригнічення взаємодії лейкоцит-ендотелій (наприклад, ролінгу і адгезії), інгібування прокоагулянтних клітинних сигнальних шляхів, а також зміни експресії клітинних рецепторів, які модулюють, вивільнення лізосомальних протеїназ інтерлейкінів і розчинні міжклітинних молекул

адгезії [121].

При запальних ушкодженнях антитромбін споживається і інактивується шляхом протеолізу; при тяжких станах його функціональна активність зменшується до 50% від нормального [117]. Ендогенні гепариноподібні ендотеліальні глікозаміноглікани, які підвищують активність АТ, зменшують вивільнення продуктів нейтрофілів і запальних цитокінів [117], які призводять до подальшого падіння активності АТ.

У хворих на ГП низькі рівні АТ (<69%) виявлялися при госпіталізації, що було пов'язано з поганим прогнозом [50].

Другим природним антикоагулянтом є ПС, вітамін-К-залежний глікопротеїн, який синтезується в печінці. Шлях ПС забезпечує антикоагулянтну відповідь „на місці” і „на вимогу”, коли генерується тромбін [119, 122]. Пошкодження судин ініціює каскад коагуляції, що в кінцевому результаті призводить до утворення тромбіну і формуванню тромбів. Надлишок тромбіну потім зв'язується з ТМ – рецептором, який знаходиться на поверхні ендотеліальних клітин судин. Зв'язування тромбіну до ТМ має вирішальне значення для активування ефективного протеїну С [173], тому що ця взаємодія викликає значну зміну специфічності в тромбіні, який збільшує швидкість його розщеплення протеїном С ~ у 1000 разів. Перетворення ПС у аПС збільшується приблизно в 20 разів *in vivo* рецептором протеїну С ендотеліальних клітин (ЕРСР – endothelial cell protein С receptor) [229]. ЕРСР зв'язує циркулюючий протеїн С і представляє його в комплекс тромбін-ТМ. Активований протеїн С у поєднанні з його кофактором протеїном S (ПС) є кофактори згортання Va і VIIIa на поверхні негативно-заряджених фосфоліпідів (наприклад, активованих тромбоцитів) [281].

Запалення пригнічує шлях протеїну С, перш за все, за рахунок пригнічення ТМ та транскрипції рецепторів ендотеліальних клітин до протеїну С, що призводить до зниження здатності генерувати аПС [117, 280]. Еластаза нейтрофілів розщеплює ТМ з ендотеліальних клітин, тим самим

значно зменшуючи активність ТМ. Інші причини зниження концентрації протеїну С при тяжкому запаленні включають в себе збільшення споживання і ослаблену здатність синтезувати білок у зв'язку з печінковою дисфункцією [117].

Істотні зміни в рівнях ПС були виявлені при експериментальному ГП та ГП в людей [53]. У кроликів, швидке зниження рівня ПС було визначено після індукції гострого некротичного панкреатиту [279]. Послідовні вимірювання ПС у хворих на ГП показали різницю між вижившими і померлими пацієнтами. У виживших хворих спостерігалася прогресивна нормалізація рівня ПС в плазмі, у той час як у померлих не виявлялося підвищення рівня ПС [98]. Зниження рівня ПС може відображати збільшення споживання ПС, судинний витік або порушення синтезу ПС в печінці [199]. Активування, але недостатнє генерування аПС може бути пов'язано з розвитком поліорганної недостатності при тяжкому ГП [350].

Третій природний антикоагулянт – інгібітор шляху ТФ (TFPI – tissue factor pathway inhibitor), інгібітор серинових протеаз Kunitz-типу, який продукується моноцитами, макрофагами, печінкою, а також ендотеліальними клітинами [215]. Він зберігається, в основному, у трьох різних ділянках тіла: у крові, у цитоплазмі тромбоцитів, зв'язаний з ендотелієм [94]. TFPI утворює четвертинний комплекс з ТФ, ФVIIa і фактором Ха, запобігаючи тим самим подальшій продукції фактора Ха і фактора IXa за допомогою комплексу ТФ:VIIa і блокування додаткової генерації тромбіну фактором Ха [110].

Протизапальні ефекти ІШТФ включають зниження активації лейкоцитів і експресії ФНП- α [287].

Yasuda T. зі співавт. [263] дослідили рівні ІШТФ у хворих на ГП. Рівні ІШТФ у плазмі крові пацієнтів з ГП були значно вищими, ніж у здорових добровольців, і концентрація ІШТФ при тяжкому ГП була більшою, ніж при легкому. Збільшення ІШТФ, мабуть, позитивно корелює з тяжкістю, ступенем некрозу, а також частотою органної дисфункції.

Модуляція гемостазу може бути привабливою стратегією для лікування ГП. Експериментальні моделі на тваринах включали введення активованого протеїну С, щоб поліпшити мікроциркуляцію (зменшити мікротромбоутворення) і пригнітити запалення. Інші стратегії націлені на прокоагулянтні фактори, такі як тромбоцит-активуєчий фактор (ТАФ), тромбоцити і фактор VIIa.

Рекомбінантний людський аПС (Drotrecogin альфа активований; Xigris®) є першим біологічним агентом для поліпшення виживання хворих на тяжкий сепсис, пов'язаний із ГП [106, 127]. Дослідження захисних властивостей *in vivo* і *in vitro* показали, що аПС має не тільки антикоагулянтну дію, але і цитопротективну на сигнальні молекули, що беруть участь у запаленні, апоптозі і судинній проникності [143]. Захисний ефект аПС при тяжкому сепсисі, ймовірно, відображає його здатність модулювати складні зміни, пов'язані з патофізіологічними механізмами сепсису.

Важливість протеїну С в антикоагуляційних механізмах при ГП вперше вивчали на моделі кроля. Індукція тяжкого ГП викликала помітне зниження аПС [279]. Chen P. зі співавт. [32] з'ясували ефекти аПС на механізми коагуляції при ГП. При ГП у щурів, викликаному таурохолатом натрію, попереднє введення 50 мкг/кг аПС призвело до значного зниження у сироватці крові ФНП, ІЛ-8, панкреатичної матриксної металопротеїнази 9 (ММП-9), ферменту, який руйнує широкий діапазон компонентів позаклітинного матриксу (зокрема, колаген, фібронектин, желатин). Крім того, введення аПС щурам викликало значне підвищення ЕРСР і ТМ у ПЗ, рецепторів важливих для активування протеїну С. Було показано, що ендотоксини підвищують шеддінг мембрани ЕРСР для продукції розчинного ЕРСР за допомогою ММП-9 [113], які реагують на збільшення запальних цитокінів [359]. Передбачається, що лікування аПС пригнічує експресію ММП-9, тим самим зменшуючи шеддінг ЕРСР для підвищення експресії ЕРСР ендотеліальних клітин у ПЗ. Застосування активованого протеїну С в експерименті при ГП зменшувало рівень ІЛ-8 і підвищувало експресію ТМ

[33]. APC володіє антикоагуляційними та протизапальними властивостями, в залежності від його зв'язку з рецепторами на ендотеліальних клітинах. Якщо aPC відділяється від рецепторів, він може утворювати комплекс з кофактором білка S для протеолітичної інактивації кофакторів Va і VIIa, щоб надавати ефект антикоагулянта [121]. Коли aPC залишається зв'язаним з рецептором, генеруються внутрішньоклітинні сигнали, які інгібують апоптоз, знижують експресію NF- κ B, і зменшують експресію молекул адгезії і індукованого TF [121]. Ці клітинні відповіді служать для безпосереднього зменшення запального процесу.

Позитивні терапевтичні ефекти aPC при ГП були продемонстровані в різних моделях [32, 91, 326], проте, інші дослідники не відзначили позитивного ефекту aPC на виживання [351]. Таким чином, дослідження з перевірки терапевтичні ефекти лікування aPC в тваринних моделях ГП дали різні результати.

Застосування активованого протеїну C у клініці при ГП було неефективним [49]. Проте, враховуючи, що у цьому рандомізованому клінічному дослідженні тільки 16 хворих отримували активований протеїн C, потрібна подальша оцінка ефективності препарату [286].

Модуляція фактора активації тромбоцитів (ФАТ) також були вивчена при ГП в експерименті [339]. ФАТ являє собою рецептор-зв'язуючий ліпід і вазодилататор, який активує базофіли, ендотеліальні клітини, тромбоцити і нейтрофіли. Пригнічення ФАТ за допомогою антагоніста або ферменту, який прискорює його деградацію (acetylhydrolase), знижує запалення, зменшує рівні прозапальних цитокінів [264], активування ферментів ПЗ [298], а також покращує виживання [89], гемодинаміку [300]. Проте, у клініці застосування антагоністів ФАТ не мало позитивного ефекту [124].

Також був вивчений терапевтичний ефект зниження прозапальної активності тромбоцитів при збереженні їх гемостатичних властивостей. Запальна роль тромбоцитів була продемонстрована в дослідженні, де введення супернатанту тромбоцитів мишам, збідненим по тромбоцитах,

відновлювало нормальний рекрутмент лейкоцитів [336]. У церулеїновій моделі ГП, виснаження тромбоцитів через антитіла (анти-GP1b α) зменшувало багато маркерів тяжкого ГП, включаючи рівні амілази, некроз ацинарних клітин, інтерстиціальні крововиливи у ПЗ, запальну інфільтрацію нейтрофілами, мієлопероксидазу (МПО) ПЗ, запальний протеїн-2 макрофагів ПЗ (MIP-2), і циркулюючі лейкоцити і нейтрофіли [301]. Це дослідження поряд з іншими, показало, що тромбоцити мають прозапальну дію, викликаючи синтез хемокіну MIP-2 у клітинах ПЗ (макрофагах і ацинарних клітинах) [285, 314], головного сигналу для інфільтрації нейтрофілів і хемотаксис [57, 86]. Тому орієнтація на запальну природу тромбоцитів може мати терапевтичний потенціал у зниженні пошкодження ПЗ і тяжкості ГП [301].

Ефект інгібування ФVІІа при експериментальному ГП були досліджені при інфузії тауродооксихолату [342]. Введення інгібітора ФVІІ і N-ацетилцистеїну за 90 хвилин до індукції ГП викликало значне зниження рівня МПО у віддалених органах, таких як легені і клубова кишка, і зменшувало в плазмі крові рівні ІЛ-6 і MIP-2 [342]. Це дослідження підтверджує, що коагулянтні медіатори можуть бути потенційною терапевтичною мішенню для зменшення тяжкості ГП.

Водночас, вказують, застосування рекомбінантного ФVІІа значно покращує функцію зовнішню коагуляцію у пацієнтів з тяжким ГП і знижує ризик кровотеч при некрсеквестректомії [42]. Проте, ФVІІа не покращував внутрішню коагуляцію і не зменшував смертність.

При таурохолат-індукованому експериментальному панкреатиті в щурів, високі дози АТ покращували виживання [276]. При церулеїг-індукованому ГП у щурів АТ уповільнював вивільнення HMGB1 (high mobility group box 1 protein), а також інших прозапальних цитокінів і NO [47]. Коли АТ зв'язується з ендогенними глікозаміногліканами ендотеліальних клітин, йому притаманні протизапальні ефекти, такі як підвищене утворення простацикліну, зниження активування ядерного фактора κ B (NF- κ B), і

зниження активування лейкоцитів і адгезії до ендотеліальних клітин [121]. Ця протизапальна дія усувається, коли АТ зв'язується з екзогенним гепарином [163]. Проте, аналіз рандомізованих досліджень не підтвердив ефективність АТ у зменшенні загальної смертності хворих у критичному стані [46].

1.2 Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит

Гепарин є глікозаміногліканом, який складається з ланцюгів змінного D-глюкозаміну і залишків уронових кислот. Його головний ефект як антикоагулянта пояснюється унікальною пентасахаридною структурою (GlcNAc/NS(6S)-GlcA-GlcNS(3S,6S)-IdoA(2S)-GlcNS(6S), яка має високу зв'язувальну афінність до послідовності АТ III. Проте, дослідження *in vitro* виявили, що ця структура присутня тільки приблизно в одній третині молекул гепарину [161].

Взаємодія між гепарином і АТ III опосередковує більшість антикоагуляційних ефектів. Їх зв'язування викликає конформаційні зміни в АТ III, що прискорює в 1000 разів [58] його здатність інактивувати основні фактори згортання, включаючи тромбін (або фактор IIa) [303], фактори Ха (ФХа), IXa, XI і XII [65, 71]. Він також побічно впливає на фактори V і VIII [102].

Гепарин також діє на тромбоцити, збільшуючи їх агрегацію або пригнічуючи функцію; цей процес залежить від концентрації гепарину [206].

Гепарин підвищує гальмівну дію АТ III на утворення тромбіну і активність ФХа різними механізмами. Прискорення пригнічення тромбіну АТ III вимагає зв'язування цієї молекули до полімеру гепарину проксимально до пентасахаридних одиниць. Гепарин має дуже негативний заряд, який є похідним від числа його сахаридних одиниць, що сприяє сильній електростатичній взаємодії АТ III з тромбіном. Таким чином, активність гепарину щодо тромбіну є розмір-залежною і потрійний комплекс

потребує щонайменше 18 сахаридних одиниць для ефективного формування та інактивації тромбіну [317]. На відміну від цього, ефект гепарину на пригнічення ФХа АТ III залежить тільки від конформаційних змін цієї молекули в гепарин-зв'язаній ділянці. Ці властивості і призвели до створення нового покоління гепарин-отриманих антикоагулянтів, у тому числі низькомолекулярних (НМГ) (enoxaparin, tinzaparin, dalteparin, nadroparin, certoparin) і ультранизькомолекулярних гепаринів (УНМГ) (bemiparin, fondaparinux). НМГ синтезують у вигляді нефракціонованих фрагментів у результаті ферментативної або хімічної деполімеризації з отриманням молекули із середньою масою 5000 дальтон (УНМГ < 4000), а фондапаринукс є синтетичним пентасахаридом на основі антитромбін-зв'язаного домена гепарину [318].

Ці препарати націлені більше на анти-ФХа активність, а не антитромбінову дію АТ III, з метою сприяти тоншому регулюванню коагуляції з поліпшеним терапевтичним індексом і меншими побічними ефектами. Менший розмір молекул НМГ призводить до зниження пригнічувальної дії на тромбін по відношенню до ФХа [329]. УНМГ мають вираженішу активність по відношенню до ФХа порівняно з НМГ [245]. Кожна молекула фондапаринукса зв'язується з однією молекулою АТ III у певному місці і з дуже високою спорідненістю. Зв'язування є швидким, нековалентним і оборотним. Це викликає критичну конформаційну зміну в АТ III, діючи на петлю, що містить залишок аргініну, який зв'язується ФХа. Вплив на аргінін-вмісну петлю значно збільшує спорідненість АТ-III до ФХа, потенціюючи природний пригнічувальний ефект АТ III щодо ФХа приблизно у 300 разів [317]. Фондапаринукс має підвищену спорідненість до АТ-III і триваліший період напіввиведення, ніж нефракціонований гепарин і НМГ, і його використання не вимагає рутинного моніторингу [341]. В умовах, коли потрібен контроль, рівень фондапаринукса повинен бути виміряний за допомогою фондапаринукс-специфічного анти-ФХа аналізу [341].

Використання нефракціонованого гепарину зумовлено небезпекою кровотечі, негативним впливом на метаболізм кісткової тканини і ризиком гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ) [310]. ГІТ є імунноопосередованою реакцією до гепарину, яка призводить до взаємодії IgG антитіл і комплексів гепарин-тромбоцитарний фактор 4 на поверхні тромбоцитів і ендотеліальних клітин, що завершується збільшенням концентрацій тромбіну і утворенням тромбозів [341]. Частота виникнення ГІТ більша під впливом великих ланцюгів нефракціонованого гепарину в порівнянні з дрібними ланцюгами НМГ та інших похідних гепарину [341].

Застосування НМГ має значно менший ризик виникнення цих ускладнень. Водночас, УНМГ мають вищий антитромботичний ефект, ніж НМГ, нижчий ризик кровотечі і ГІТ [245]. Фондапаринукс же рекомендований для первинної профілактики венозного тромбоемболізму (ВТЕ) у пацієнтів, які перенесли ортопедичні або абдомінальні операції, а також для лікування ВТЕ в комбінації з варфарином [341].

Антикоагуляційна дія гепарину асоційована з перебігом запальних процесів, із-за яких активується система коагуляції і лейкоцити, що вивільняють ТФ. Триваючий процес коагуляції впливає на подальший хід запалення через механізм позитивного зворотного зв'язку. Наявність активних факторів VII і X стимулює протеаз-активовані рецептори, збільшуючи концентрацію факторів адгезії. Цей механізм призводить до подальшого посилення ендотеліального ушкодження судин, згортання і запалення [160].

Через вплив на процес згортання гепарин істотно змінює запальний процес [205].

Протизапальні ефекти гепаринів мають декілька механізмів.

Молекулярна структура цих молекул така, що за умов їх зв'язування з ендотеліальними клітинами судин створюється негативно заряджена поверхня внутрішнього шару судини. Ці негативно заряджені молекули відштовхують негативно заряджені лейкоцити і запобігають їх адгезії до

ендотелію (молекули гепарину, які експресуються на поверхні лейкоцитів, відповідають за негативний заряд цих клітин). Гепарин зменшує процес рекрутменту лейкоцитів у місці пошкодження і присутність прозапальних цитокінів [150].

Гепарин є великою молекулою, яка може зв'язуватися зі значною кількістю білків, що грають важливу роль у запальних процесах, зокрема, із селектинами (L-селектин і P-селектин) та інтегринами [55]. Гепарин за допомогою зв'язування з адгезинами (P-селектин та E-селектин) на поверхні ендотеліальних клітин блокує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію, зменшує рекрутмент лейкоцитів [152], що призводить до інгібування запальної реакції. β_2 -інтегрин молекула адгезії CD11b/CD18, також відома як макрофагальний антиген 1 (MAC-1 – macrophage antigen 1), є членом підродина відповідних глікопротеїнів поверхні клітин, які координують адгезивні функції, включаючи міграцію лейкоцитів [240]. MAC-1 експресується на міелоїдних клітинах і зв'язується з молекулами, такими як молекула міжклітинної адгезії 1 (ICAM-1 – intercellular adhesion molecule 1), фібриноген, C3b-фрэгмент комплекменту, FXa. Зв'язок гепарин-MAC-1 заважає міелоїдній клітинній адгезії і трансміграції [157]. Гепарин також зв'язується з тромбоцитарно/ендотеліальною молекулою клітинної адгезії 1 (PECAM-1 – platelet/endothelial cell adhesion molecule 1), членом суперродина імуноглобулінів, який експресується на таких різних клітинах, як тромбоцити, ендотеліальні клітини, моноцити, нейтрофіли, T-клітини і прекурсори гранулоцитів/макрофагів. Ця молекула бере участь у гомотипічній і гетеротипічній клітинній адгезії і відіграє важливу роль у трансміграції запальних клітин через ендотеліальну стінку. Здатність гепарину зв'язувати PECAM-1 [146] зменшує ефективність запальної відповіді.

Окрім того, гепарин пригнічує активність і вивільнення ферментів лейкоцитів [308], зменшує активацію тромбоцитів [181]. Він також має

часткову антифіброзну дію, можливо, внаслідок пригнічення активування латентного трансформувального фактора росту $\beta 1$ [194].

Гепарин може блокувати класичний та альтернативний шляхи активації комплементу, його ефект посилюється в присутності АТ-III [184]. Найважливіші ефекти гепарину на систему комплементу [212]: 1) пригнічення першої стадії активації класичного шляху зв'язуванням з C1q і запобігання утворенню ферментативно активного C1 комплексу; 2) інгібування утворення C3-конвертази класичного шляху, тобто C4bC2a, неконкурентним пригніченням розщеплення C2 і C4 за допомогою C1s; 3) посилення інгібувальної активності C1 інгібітора естерази (C1INH) на C1-комплекс шляхом подолання активного C1 комплексу з C1INH; 4) пригнічення формування C3-конвертази альтернативного шляху, тобто C3bBb, шляхом пошкодження взаємодії між фактором В і C3b; 5) інгібування кінцевого лізису клітин, заважаючи включенню термінальних компонентів в мембранний атакуючий комплекс, тобто C5bC6C7C8.

Гепарин діє як інгібітор інтерферону- γ , а також пригнічує трансендотеліальну міграцію та артерійний рекрутмент Т-клітин пам'яті [151]. Окрім того, він мобілізує внутрішньосудинну МПО та поліпшує біодоступність ендотеліального оксиду нітрогену (NO) [159].

Протеолітичний механізм гепарину впливає не тільки на білки, які беруть участь у каскаді згортання крові. Протеолітичну дію, яку гепарин має по відношенню до цитокінів та зниження прозапальних цитокінів (ФНП- α) шляхом інгібування активації NF- κ B в стимульованих клітинах, призводить до пригнічення запалення [88]. В експерименті було показано, що гепарин є інгібітором ліпополісахарид-індукованої HMGB1-посиленої запальної реакції, блокуючи зв'язування HMGB1 з макрофагами [155].

Експериментальні дослідження на тваринах, а також клінічні випробування, дозволили відкрити різні протизапальні механізми гепарину, які безпосередньо не асоційовані з його антикоагуляційною дією [156, 257].

Експериментальні дослідження свідчать про протизапальну активність потенціал гепарину за наявності коліту [278], артриту [315], експериментального автоімунного енцефаломієліту [315], перитоніту [158], шкірної гіперчутливості сповільненого типу [158] та інших [211].

Протизапальні властивості НМГ було продемонстровано в моделями *in vivo*. Wang X. зі співавт. [210] досліджували вплив НМГ на коліт у мишей. У мишей, які отримували НМГ було значне зменшення експресії мРНК ІЛ-1 β і ІЛ-10, що призводить до зниження продукції прозапальних цитокінів. НМГ також імітує функцію Syndecan-1 – білка, який грає важливу роль у загоєнні ран, підтримці морфогенезу клітин і посередництві запальних реакцій [141], сприяючи кліренсу прозапальних хемокінів. Експресія Syndecan-1 зворотно корелює з експресією мРНК ІЛ-1 β у слизовій оболонці кишки за наявності коліту у мишей, і це може бути поясненням ефекту НМГ. Введення гепарину також пригнічує роллінг лейкоцитів, викликаний ФНП- α , адгезію та міграцію в тканині кишки, не зачіпаючи проникність судин [150].

Окрім того, Лі Х. зі співавт. [349] виявили, що лікування нефракціонованими гепаринами (НФГ) може послабити запалення у випадку гострого пошкодження легень у щурів, яке викликане ліпополісахаридом. Протизапальний ефект НФГ корелює з пригніченням ІЛ-1 β і ІЛ-6 через інактивацію NF- κ B шляхів. Водночас, НМГ знижують експресію ФНП- α , ІЛ-1 β , HMGB1 і ICAM-1 у легенях у випадках гострого пошкодження легень у щурів внаслідок сепсису [209].

У людей протизапальна активність гепарину була показана у невеликих клінічних випробуваннях на пацієнтах, що страждали від різних захворювань, включаючи ревматоїдний артрит [137], бронхіальну астму [247], алергію [62] і виразковий коліт [313]. Описано суб'єктивне зменшення симптомів астми за допомогою внутрішньовенного введення гепарину [131], а вдихання гепарину призвело до зменшення бронхоконстрикції [43]. З'явилися перші повідомлення про позитивну дію гепарину за наявності

сепсису [329], проте підтвердження цих результатів потребують подальших досліджень.

Є експериментальні та деякі клінічні дослідження, що показують захисний і лікувальний ефект гепарину на ПЗ [11].

Експериментальні роботи демонструють, що попереднє введення гепарину пригнічує виникнення ГП, який викликаний жовчю [149], таурохолатом [283], церулеїном [148, 271], ішемією/реперфузією [275]. Існують також експериментальні дослідження, що показують лікувальний ефект гепарину у тварин за умов ГП [145, 275]. Проте, деякі автори [154] показали негативний вплив гепарину у випадку ішемічно/реперфузійного ГП.

Встановлено, що введення гепарину призводить до зниження рівнів амілази, ФНП- α і ендотеліну-1, має позитивний ефект на морфологічний стан та кровоплин у ПЗ [275, 283]. Покращується мікроциркуляція і скорочується взаємодія лейкоцитів із судинним ендотелієм [103, 153]. Профілактичне введення гепарину зменшувало морфологічні зміни у ПЗ, активність МПО, рівні ФНП- α і малонового діальдегіду, а також вміст фактора росту ендотелію судин (VEGF – vascular endothelial growth factor) у сироватці крові і в тканині ПЗ у щурів з таурохолат-індукованим гострим панкреатитом [299]. Пролонгована інтраартерійна інфузія НМГ свиням з тяжким гострим панкреатитом стабілізувала гемодинамічні показники, поліпшувала системну оксигенацію і периферійну перфузію, зменшувала пошкодження ПЗ (особливо обсяг некрозу) і пригнічувала запальну відповідь [107].

Протеолітичний механізм гепарину впливає не тільки на білки, які беруть участь у каскаді згортання крові. Комплекс гепарин-АТ III значно знижує активність трипсину і хімотрипсину [132]. Гепарин за допомогою зв'язування з молекулою трипсину змінює свою просторову структуру, позбавляючи фермент його протеолітичної і естеролітичної активності [133]. Окрім того, за допомогою аналогічного механізму пригнічується процес перетворення трипсиногену в трипсин. Протеолітична дія гепарину через вплив на калікреїн-кінін-брадикінінову систему призводить до інгібування

продукції брадикініну, який зменшує біль, зумовлений подразненням нервових закінчень внаслідок запального процесу [138].

Основні результати щодо різноспрямованої дії гепарину на запальний процес вказують на можливість використання цього засобу у лікуванні хворих на ГП.

Клінічні дослідження стосуються, в основному, ролі гепарину в профілактиці ГП після ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатикографії (ЕРХПГ) [79] і для лікування ГП, викликаного гіперліпідемією [147, 183, 217]. Було показано, що гепарин, завдяки підвищенню активності ліпопротеїналіпази, проявляє антиліпемічну дію [125, 172].

Клінічне дослідження при панкреатиті після ЕРХПГ, проведеного Barkay O. зі співавт. [206], не підтверджують переваги використання гепарину, хоча не було виявлено підвищеного ризику геморагічних ускладнень. Мета-аналіз 1438 пацієнтів, опублікований у 2012 році [207], не підтвердив зниження ризику панкреатиту після ЕРХПГ від профілактичного введення гепарину ($p=0,07$), але автори вважають необхідним подальші дослідження у цьому напрямку.

Водночас, є клінічні дослідження, які показали, що введення гепарину підсилює ефект звичайного лікування хворих на тяжкий ГП, помітно зменшуючи частоту енцефалопатії і покращуючи виживання [100]. НМГ зменшував рівні ендотеліну-1, пригнічував активацію NF- κ B і ФНП- α , а також через індукцію ІЛ-1 змінював активність ІЛ-6 [208].

Позитивний ефект застосування гепарину у поєднанні з інсуліном відзначено у хворих на тяжкий ГП, що проявлявся покращенням мікроциркуляції у ПЗ, сприянням метаболізму глюкози і білків, зменшенням проявів системної запальної відповіді, частоти поліорганної недостатності, потребі в операції, зниженням летальності [104].

Багатоцентрове дослідження, проведене Lu X. S. зі співавт. [208], що стосується панкреатиту тяжкого ступеня, підтвердило, що малі дози НМГ у

2500-5000 МО призвели до зниження смертності ($p < 0,05-0,01$) і поліпшення оцінки за Balthazar E. ($p < 0,05$). Як і в інших дослідженнях з використанням аналогічних доз, не було знайдено жодного підвищеного ризику геморагічних ускладнень. Автори цитованої роботи рекомендують введення НМГ для лікування хворих на тяжкий панкреатит в якості ефективного, безпечного і простого методу.

Отже, проведені експериментальні і клінічні дослідження підтверджують не тільки антикоагуляційні, але й протизапальні властивості гепарину. Враховуючи таку дію НМГ, їх доступність, простоту використання, вони можуть бути включені у комплексне лікування хворих на тяжкий панкреатит, особливо в ранній стадії захворювання, з метою профілактики і корекції органної дисфункції.

Наведені результати досліджень вказують, що порушення у коагуляції є характерною ознакою при ГП і пов'язані з тяжкістю захворювання. Результати експериментальних досліджень на тварин і в клініці підтверджують, що модуляція гемостазу може забезпечити терапевтичну мішень для лікування ГП. Інгібування каскаду згортання може запобігти внутрішньосудинному згортанню і запаленню в ПЗ та віддалених органах, тим самим знижуючи системні ускладнення у пацієнтів з гострим панкреатитом.

Проведені експериментальні і клінічні дослідження підтверджують не тільки антикоагуляційні, але й протизапальні властивості гепарину. Враховуючи таку дію НМГ, їх доступність, простоту використання, вони можуть бути включені у комплексне лікування хворих на тяжкий панкреатит, особливо в ранній стадії захворювання, з метою профілактики і корекції органної дисфункції.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях автора:

1. Чуклін С. М. Порушення в системі гемостазу у хворих на гострий панкреатит і шляхи корекції / С. М. Чуклін, **Б. Я. Підгірний**, С. С. Чуклін // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т.17, №2. – С. 94-104.
2. Чуклін С. М. Тромбоз вен портальної системи у хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін., **Б. Я. Підгірний** // Шпитальна хірургія. – 2015. – №3. – С. 63-69.
3. Чуклін С. М. Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, **Б. Я. Підгірний**, С. С. Чуклін // Львівський клінічний вісник. – 2015. – №2(10)-3(11). – С. 55-60.

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ І МЕТОДІВ ОБСТЕЖЕННЯ

Робота ґрунтується на проспективному обстеженні 206 хворих на ГП, які знаходилися на лікуванні у хірургічних відділеннях №1, 2 та відділенні інтенсивної терапії та реанімації Львівської обласної клінічної лікарні протягом 2012-2016 років, які є клінічною базою Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Критерії виключення з дослідження: 1) злоякісні новоутвори; 2) перенесені інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу; 3) перенесені операції на ПЗ; 4) вагітність; 5) тяжкі супровідні захворювання легень, печінки, нирок; 6) приймання антикоагулянтів або дезагрегантів протягом трьох місяців до госпіталізації; 7) гіпертригліцеридемічний панкреатит; 8) фульмінантні форми ГП.

Діагноз ГП ґрунтувався на підставі анамнестичних даних, об'єктивного обстеження, результатів лабораторного, рентгенологічного, ультрасонографічного (УСГ) обстежень, комп'ютерної томографії (КТ) або магнітно-резонансної томографії (МРТ).

Згідно з міжнародними рекомендаціями, основним критерієм у встановленні діагнозу є дві позитивні ознаки з трьох: 1) сильний біль у животі; 2) активність сироваткової амілази і/або ліпази щонайменше у три рази вище за верхню межу норми; 3) характерні ознаки ГП при трансабдомінальній УСГ, КТ або МРТ.

У формулюванні діагнозу використовували сучасні Міжнародні класифікації ГП, які прийняті у 2012 році [9, 75, 97].

Згідно з класифікаціями за тяжкістю розрізняють:

- I. Легкий панкреатит.
- II. Панкреатит середньої тяжкості.
- III. Тяжкий гострий панкреатит.

IV. Критичний панкреатит.

Згідно з критеріями Міжнародної класифікації легкий панкреатит верифіковано у 51 (24,75%) хворого, середньої тяжкості – у 98 (47,58%), тяжкий – у 57 (27,67%), що у відношенні склало 1:1,92:1,12. Превалювання хворих із тяжкими формами ГП (некротичний панкреатит) обумовлено тим, що в клініку надходять хворі з найтяжчими випадками захворювання.

Легкий перебіг встановлювали при відсутності органної дисфункції, місцевих або системних ускладнень. Гострий панкреатит середньої тяжкості верифікували при органній недостатності, яка ліквідовувалася протягом 48 годин (транзиторна) або/і локальних або системних ускладненнях без транзиторної дисфункції. Критеріями діагностики тяжкого ГП вважали наявність органної або поліорганної дисфункції, яка тривала понад 48 годин (персистуюча). Звичайно, при тяжкому і середньої тяжкості панкреатиті діагностували некротичний панкреатит, при легкому – інтерстиціальний набряковий.

Чоловіків було 145 (70,39%), жінок – 61 (29,61%). Це вказує на значну перевагу захворювання на ГП серед осіб чоловічої статі: серед госпіталізованих хворих 2,38:1. Вік хворих коливався від 18 років до 88 і в середньому склав $47,83 \pm 15,58$ роки (табл.2.1).

Таблиця 2.1 – Поділ хворих на ГП за віком і статтю

Перебіг ГП	Стать		Вік (роки)			
	чоловіча	жіноча	< 45	45-59	60-74	75-89
Легкий	39	12	26	19	6	0
Середньої тяжкості	68	30	43	30	20	5
Тяжкий	38	19	23	12	16	6
Всього	145	61	92	61	42	11

При набряковому ГП цей показник був $43,37 \pm 13,17$ роки, а при некротичному – $49,30 \pm 16,07$ роки, зокрема, при панкреатиті середньої тяжкості – $47,69 \pm 15,01$ роки, тяжкому – $52,05 \pm 17,40$ роки, що вказувало на превалювання важкого перебігу у старіших людей порівняно з легким ГП ($Z=-2,51697$, $p=0,011837$).

Згідно з класифікацією ВООЗ, вік до 45 років вважається молодим, 45-59 – зрілим, 60-74 – літнім, 75-89 – старечим, люди 90 і старше рахуються довгожителлями.

Треба зазначити, що ГП частіше виникав у хворих у віці до 45 років – 92 (44,66%) і від 45 до 59 років – 61 (29,61%), що загалом склало 74,27%. Отже, ГП частіше виникав у пацієнтів працездатнішого віку, особливо молодого, що вказує на важливу соціальну проблему у лікуванні цього контингенту хворих.

Основним етіологічним чинником захворювання був алкоголь – у 141 (68,45%) хворого, зокрема, у 69 (70,41%) хворих із ГП середньої тяжкості, у 32 (56,14%) – з тяжким ГП і у 40 (78,43%) – з легким. Гострий біліарний панкреатит (ГБП) був діагностований у 38 (18,45%) пацієнтів, серед них – у 8 (13,71%) хворих на набряковий панкреатит і у 30 (19,35%) – на некротичний, зокрема, у 19 (19,39%) – із ГП середньої тяжкості в 11 (19,30%) – з тяжким ГП. Таким чином, найчастішою причиною виникнення панкреатиту було надуживання алкоголем, і при алкогольному панкреатиті частіше розвивався некротичний процес у ПЗ, що пов'язано з особливостями патофізіологічних змін в організмі під дією алкоголю. Треба, водночас, зазначити, що хоча тригерні механізми виникнення ГБП і ГАП є різними, при розвитку некротичного процесу патофізіологічні механізми є подібними.

ГБП був верифікований у 28 жінок (45,90% від усіх жінок, 73,68% від хворих на ГБП), і у 10 чоловіків (6,90% і 26,32%, відповідно). Серед хворих із гострим алкогольним панкреатитом жінок було 11 (18,03% від усіх жінок, 7,80% від хворих на алкогольний панкреатит), а чоловіків – 130 (89,65% і 92,20%, відповідно). Отже, ГБП значно частіше зустрічався у жінок

($\chi^2=43,42$; $p<0,0001$), тоді як гострий алкогольний панкреатит (ГАП) – у чоловіків ($\chi^2=101,98$; $p<0,0001$).

У 27 (13,10%) хворих був діагностований ідіопатичний ГП, оскільки причину захворювання встановити не вдалося.

Середня тривалість захворювання від появи симптомів до госпіталізації склала $2,74\pm 1,90$ доби: при набряковому панкреатиті – $2,59\pm 1,68$ доби, при некротичному – $2,79\pm 1,97$ доби, зокрема $3,05\pm 2,19$ доби – при ГП середньої тяжкості і $2,35\pm 1,45$ доби – при тяжкому ГП. Отже, розвиток тяжкого перебігу ГП не залежав від термінів надходження хворих на лікування.

При клінічній характеристиці акцентували увагу на скаргах хворих і даних фізикального обстеження, таких як: біль, нудота, блювання, здуття живота, зміни забарвлення шкірних покривів, частота серцевих скорочень, артерійний тиск, аускультация і перкусія легень, наявність інфільтрату в різних ділянках живота, розміри печінки і селезінки, ознаки рідини у черевній порожнині, когнітивні зміни, симптоми Körte, Kehr, Ortner, Blumberg, Mayo-Robson, Grey-Turner (рис.2.1), Cullen та ін.



Рисунок 2.1 – Симптом Grey-Turner (ціаноз бокових стінок живота) у хворого на гострий некротичний панкреатит

Лабораторні дослідження містили: загальноклінічний аналіз крові і сечі, визначення рівня білірубіну в сироватці крові за Iendrassik (1936), аспартат- і аланінамінотрансферази (АсАТ, АлАТ) колориметричним методом за

Reitman і Frankel (1957), загального білка біуретовою реакцією, сечовини уреазним методом за Weller (1962), креатиніну колориметричним методом, глюкози крові глюкозооксидазним методом за окисненням о-толуїдину, лужної фосфатази п-нітрофенілфосфатним методом за Bessey і Lowry (1946), калію, натрію, кальцію в сироватці крові методом полуменевої фотометрії, амілази амілопластичним методом зі стійким крохмальним субстратом за Caraway (1959), загального фібриногену у плазмі колориметричним методом, фібриногену В у плазмі за Commine і Lyons (1948), протромбінового часу за Quick (1943), протромбінового індексу, часу рекальцифікації плазми за Bergerhof і Roka (1954), етанолового тесту.

На біохімічних аналізаторах Cobas e 411 (Roche Diagnostics Ltd., Швейцарія), HumaLyzer 3000 (Human GmbH, ФРН), COBAS INTEGRA 400 plus (Roche Diagnostics Ltd., Швейцарія) визначали вміст у сироватці крові лактатдегідрогенази, АсАТ, АлАТ, γ -глутамілтрансферази, панкреатичної амілази (Р-амілази), ліпази, С-реактивного білка, нітрогену сечовини. Ці дослідження проводились у відповідних сертифікованих лабораторних центрах „МеДіС”, „Сінево”.

Іонізований кальцій вимірювали методом прямої іоноселективної потенціометрії на аналізаторі електролітів АЕК-01 (Квертемед, Російська Федерація). Показники кислотно-основного балансу визначали аналізатором ACID-BASE CART ABCI („Radiometer”, Данія).

При обстеженні частини хворих на ГП також визначали тривалість активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ), тромбінового часу (ТЧ), XIIa-залежного фібринолізу, міжнародне нормоване відношення (МНВ), концентрацію фібриногену, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), D-димерів, інтерлейкіну 2 (ІЛ-2), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), фактору некрозу пухлин альфа (ФНП- α), сульфиду гідрогену (H_2S), активність АТ III. Гематологічні дослідження проводилися в Інституті патології крові та трансфузійної медицини НАМН України, використовуючи діагностичні набори фірми „Технологія-Сандарт” (Російська Федерація), для

часу XIIa-залежного фібринолізу – „Ренам” (Російська Федерація), для D-димерів – набори фірми „Siemens” ((DADE BEHRING, ФРН) на напівавтоматичному коагулометрі „Sysmex 560”.

Для визначення цитокінів використовували комерційні набори „Цитокін–стимул Бест” (Російська Федерація) для твердофазового хемілюмінісцентного імуноферментного аналізу. Методики проводили згідно з інструкціями на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Оптичну щільність вимірювали на стриповому імуноферментному аналізаторі Stat Fax 303+ („Awareness Technology”, США).

Для оцінки тромбоцитарної ланки гемостазу вивчали внутрішньосудинну активацію тромбоцитів методом мікроскопічного дослідження змін їх форми у циркулюючій крові. Під фазово-контрастним мікроскопом підраховувалися форми тромбоцитів: дискоцитів, дискоехіноцитів, сфероехіноцитів, сфероцитів, сумарна кількість активних форм тромбоцитів. У тому ж препараті підраховували число агрегатів малого розміру (по 2-3 тромбоцита) і число агрегатів великого розміру (по 4 і більше тромбоцитів). Оцінка ступеня агрегації здійснювалася за відносним числом усіх тромбоцитів, залучених до агрегаційної реакції. Дослідження проводилося у лабораторії кафедри хірургії №2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Лабораторні дослідження проводили у динаміці на першу, третю, сьому і чотирнадцяту добу консервативного лікування.

Протокол дослідження був схвалений університетською комісією з біоетики, відповідно до норм Гельсінської декларації; дослідження виконані неінвазивними методами з інформованої згоди пацієнтів.

Грунтуючись на результатах об’єктивного обстеження і лабораторних показниках, протягом перших двох діб з моменту госпіталізації тяжкість панкреатиту у хворих визначали за критеріями Ranson J. H. C. (1974)

(табл.2.2) [273]. При наявності трьох і більше позитивних показників стверджують тяжкий перебіг ГП.

Таблиця 2.2 – Прогностичні критерії перебігу ГП (Ranson J. H. C. et al., 1974)

При надходженні в клініку	
Вік	> 55 років
Лейкоцити	> $16 \times 10^9/\text{л}$
Рівень глюкози в крові	> 10 ммоль/л
Лактатдегідрогеназа	> 350 МО/л
АсАТ	> 120 МО/л
Протягом перших 48 годин	
Зниження гематокритного числа	> 10%
Кальцій сироватки крові	< 2 ммоль/л
Дефіцит основ	> 4 ммоль/л
Зростання рівня сечовини крові	> 1,8 ммоль/л
Секвестрація рідини	> 6 л
Артерійний pO_2	< 60 мм рт.ст

Оригінальні критерії Ranson J. H. C. ефективніші при прогнозуванні випадків гострого алкогольного панкреатиту, тому при оцінці перебігу біліарного панкреатиту вони дещо модифіковані (табл.2.3).

Для оцінки тяжкості стану хворого використовували пунктову шкалу АРАСНЕ II [48].

Для ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком смерті під час госпіталізації застосовували шкалу BISAP (bedside index for severity in acute pancreatitis) [325]. П'ять змінних, виміряні протягом перших 24 годин, прогнозують смертність у стаціонарі: азот сечовини крові > 25 мг/дл (8,9 ммоль/л); порушення психічного стану (Glasgow coma score < 15); синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) ≥ 2 ; вік > 60 років; наявність випоту в

плевральній порожнині. Сума пунктів 0-2 передбачає летальність менше 2%, 3-5 пунктів – більше 15%. При BISAP ≥ 3 також у хворого на ГП передбачається тяжкий перебіг захворювання.

Таблиця 2.3 – Прогностичні критерії Ranson J. H. C. для оцінки перебігу гострого біліарного панкреатиту

При надходженні в клініку	
Вік	> 70 років
Лейкоцити	> 18 Г/л
Рівень глюкози в крові	> 12 ммоль/л
Лактатдегідрогеназа	> 400 МО/л
АсАТ	> 210 МО/л
Протягом перших 48 годин	
Зниження гематокритного числа	> 10%
Кальцій сироватки крові	< 2 ммоль/л
Дефіцит основ	> 5 ммоль/л
Зростання рівня сечовини крові	> 0,5 ммоль/л
Секвестрація рідини	> 6 л
Артерійний pO ₂	< 60 мм рт.ст

Органну дисфункцію оцінювали за шкалою SOFA [337] (табл.2.4).

Метаболічна дисфункція проявлялася, як правило, гіперглікемією, яку вважали істотною при концентрації глюкози в крові > 8 ммоль/л. Ці розлади розвинулися у 79 госпіталізованих.

Легенева дисфункція верифікована у 60 хворих, серцево-судинна недостатність – у 75 хворих. Розлади функції нирок були у 48 хворих. Гострий панкреатит, ускладнений печінковою дисфункцією, діагностований у 78 пацієнтів.

Таблиця 2.4 – SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – послідовна оцінка органної недостатності

	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂ (мм рт. ст.)	> 400	< 400	< 300	< 200	<100
Тромбоцити (Г/л)	>150	< 150	< 100	< 50	< 20
Білірубін (ммоль/л)	< 20	20 - 32	33 - 101	102 - 204	>204
Серцево-судинна гіпотензія	немає	Сер. АТ < 70 мм рт.ст.	Допамін < 5/хв. (добутамін в будь-якій дозі)	Допамін > 5/хв. Адреналін < 0,1/хв. Норадреналін < 0,1/хв.	Допамін > 15/хв. Адреналін > 0,1/хв. Норадреналін >0,1/хв.
Шкала коми Глазго	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Креатинін (ммоль/л) або діурез	< 110	110-170	171 -299	300-440 < 500	> 440 < 200

Інструментальні і апаратні методи дослідження включали: рентгенологічне обстеження (оглядова рентгеноскопія органів грудної клітки, черевної порожнини і контрастне дослідження травного каналу), УСГ, КТ, МРТ і за показаннями лапароскопію, фіброгастродуоденоскопію з ендоскопічною ретроградною холангіографією.

При рентгенологічному обстеженні органів грудної клітки, передусім, звертали увагу на наявність випоту у плевральній порожнині, стан паренхіми легенів (ателектази, інфільтрати) (рис.2.2); при оглядовій і контрастній рентгеноскопії (-графії) органів черевної порожнини (рис.2.3) – наявність парезу кишок, чаш Клоібер, тощо. Використовували рентгенапарат з електронно-оптичним перетворювачем Sirescop CX („Siemens”, ФРН).

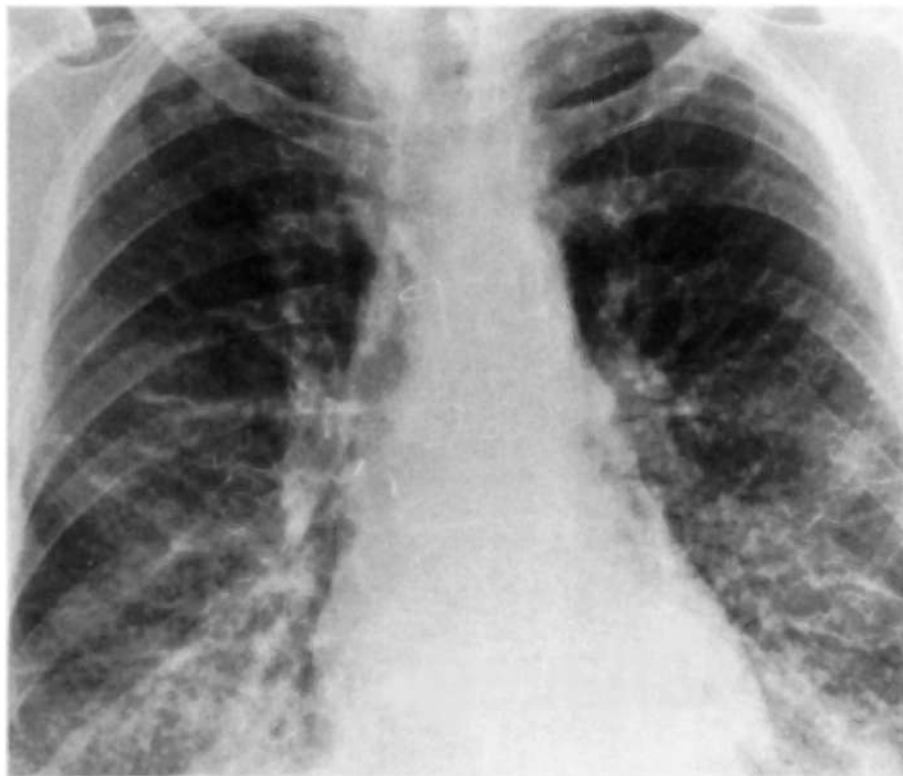


Рисунок 2.2 – Рентгенограма легень хворого на ГП: гостре пошкодження легень

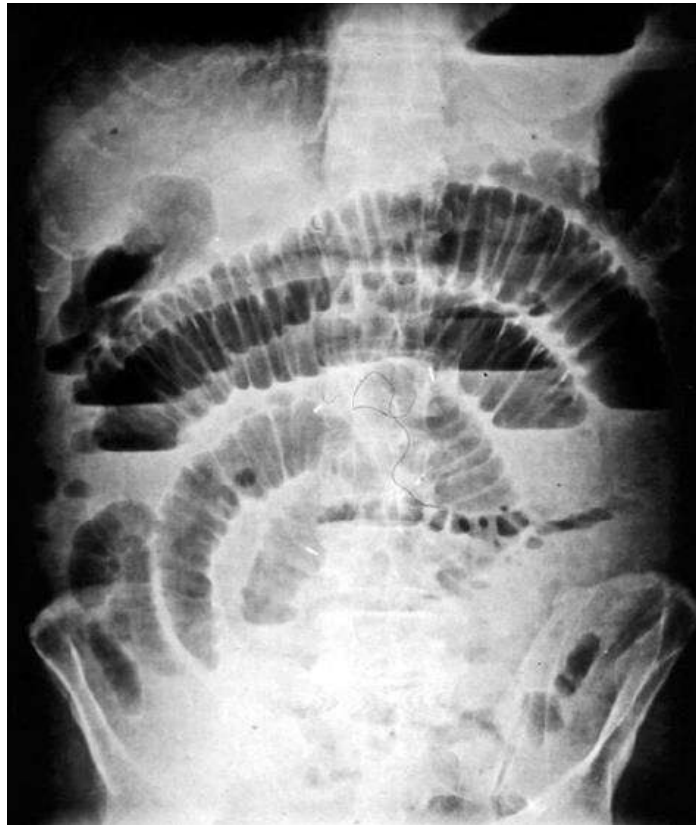


Рисунок 2.3 – Рентгенограма черевної порожнини хворого на ГП: парез кишок

Ультрасонографія і комп'ютерна томографія були основними методом діагностики ГП, патології жовчовивідних шляхів і ускладнень панкреатиту (парапанкреатичні скупчення рідини, псевдокісти, абсцеси, тощо). УСГ виконували ультразвуковими апаратами Acuson 128 XP/10 („Siemens”, ФРН), SONOLINE SL-1 („Siemens”, ФРН), SSA-660A XARIO („Toshiba Medical System”, Японія), SonoAce 9900 („Samsung Medison”, Республіка Корея), обов'язково у динаміці.

При ультрасонографічному обстеженні звертали увагу на розміри ПЗ, її контури, структуру, наявність рідини у чепцевій сумці і парапанкреатичних ділянках, вільній черевній порожнині, інфільтраційні зміни навколишніх тканин, наявність секвестрів, стан жовчного міхура, позапечінкових жовчних шляхів, печінки, селезінки.

Традиційно ультразвукова діагностика ГП складається з виявлення прямих і непрямих ознак ураження ПЗ. Необхідно зазначити, що жоден із сонографічних симптомів не є вузькоспецифічним тільки для даного захворювання. Інтерпретація їх не повинна бути однозначною, а оцінку слід проводити у всій сукупності з урахуванням клінічної картини захворювання: збільшення розмірів ПЗ (рис.2.4); контур залози – нечіткий, тканинна структура виглядає „розмитою”, погано диференціюються синус ворітної вени і селезінкова вена; неоднорідність структури органа з появою гіпоехогенних вогнищ різного розміру і форми (рис.2.5); збільшення розмірів клітинних просторів, зниження ехогенності заочеревинної клітковини, шаруватість її будови; ехонегативні структури в проекції чепцевої сумки; вільна рідина біля ПЗ і в черевній порожнині, яка з’являється в ранні терміни хвороби і нерідко в значній кількості; вільна рідина в плевральній порожнині, у переважній більшості випадків зліва; наявність ознак жовчної гіпертензії за типом „дистального” блоку (збільшення розмірів жовчного міхура, дилатація холедоха); конкременти в жовчному міхурі і жовчній протоці можуть бути додатковим фактором на користь діагнозу ГП; роздуті, мляво перистальтуючі петлі кишок, особливо поперечно-ободова кишка; парез кишок.

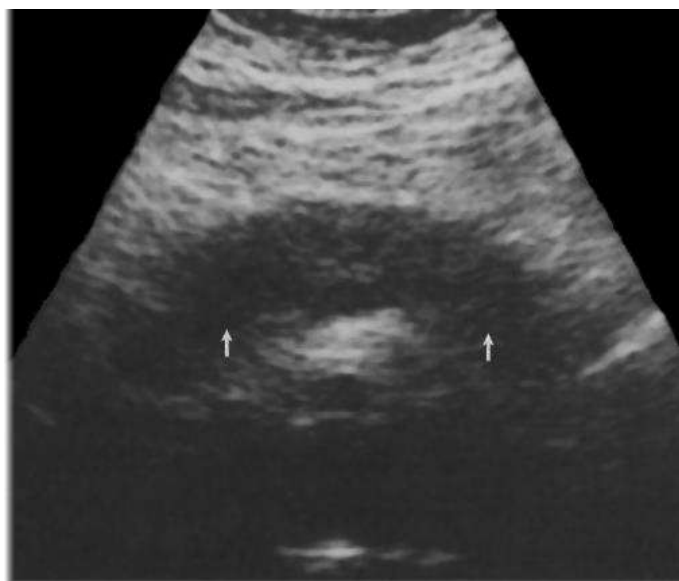


Рисунок 2.4 – Ультрасонограма: гострий набряковий панкреатит (збільшення розмірів залози)

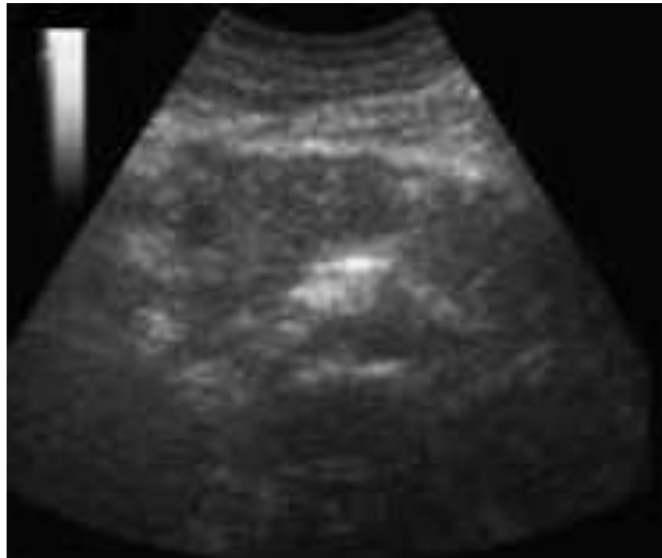


Рисунок 2.5 – Ультрасонограма при гострому некротичному панкреатиті: розмитість тканинної структури ПЗ, збільшення її розмірів

Візуалізація ПЗ була значно утруднена у випадках вираженого метеоризму і при тотальному ураженні залози, коли на її місці виявляли безструктурну аморфну масу, яка простягалася від воріт печінки до воріт селезінки.

Водночас, за допомогою доплерографії визначали кровоплин у ворітній вені, селезінкових вені і артерії, брижових судинах (рис.2.6). Використовуючи можливості сучасної ультрасонографії, проводили 2D УСГ у режимі енергетичного картування з наступною 3D реконструкцією (рис.2.7).

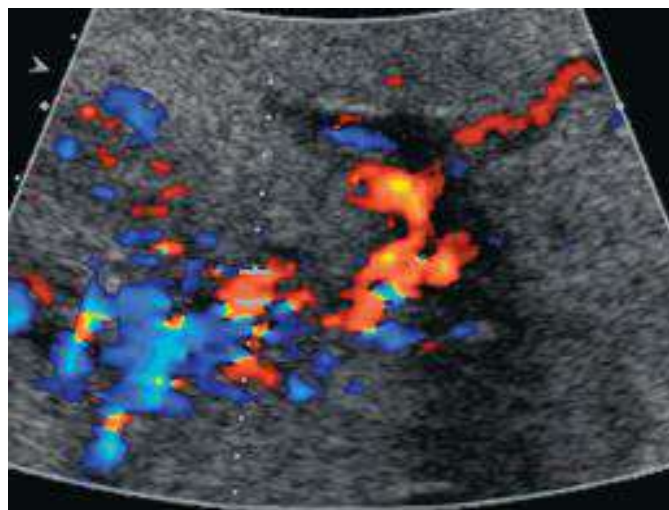
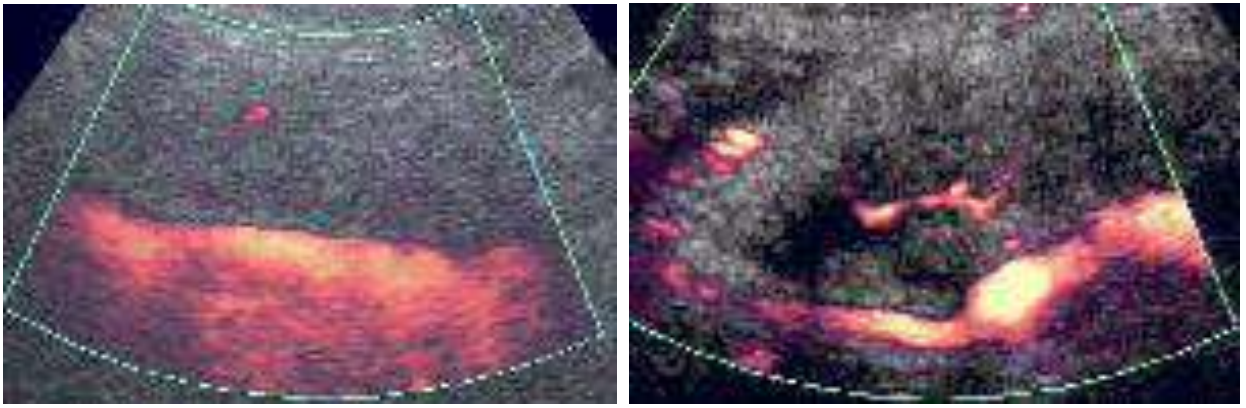


Рисунок 2.6 – Допплерультрасонографія: ГП, тромбоз ворітної вени з розвитком коллатералей



А

В

Рисунок 2.7 – Ультрасонографія 2D, режим енергетичного картування: гострий некротичний панкреатит; А – підшлункова залоза збільшена, контури її нечіткі, ехогенність знижена, інтрапаренхіматозні судини не візуалізуються; В – у структурі ПЗ гіпоехогенна ділянка, поодинокі інтрапаренхіматозні судини у головці і тілі залози

Для детальнішого визначення локалізації і поширення некрозу тканин ПЗ, стану оточуючих тканин, виявлення місцевих ускладнень хворим виконувалась КТ. Комп'ютерну томографію виконували томографами „Tomoskan Cx” („Philips” ,Нідерланди), „Somatom DR” („Siemens”, ФРН), „Somatom Emotion” („Siemens”, ФРН), CT/e Dual („General Electric”, КНР), 128-зрізовим експертного рівня Toshiba Aquilon CX (Японія).

Для визначення тяжкості ураження ПЗ при КТ використовували критерії Balthazar E. (1990) [40]. Згідно з цими критеріями, тяжкість панкреатиту класифікується за стадіями від А до Е, яким відповідає певна кількість пунктів (0-4). До них додають пункти в залежності від поширеності некрозу: 0 – якщо некротичні зміни відсутні; 2 – якщо некроз займає третину залози; 4 – половину залози; 6 – більше половини залози.

Стадія А (рис.2.8): незмінена залоза (0 пунктів). У 20-25% хворих із набряковими формами ГП при КТ не виявляються зміни у ПЗ.

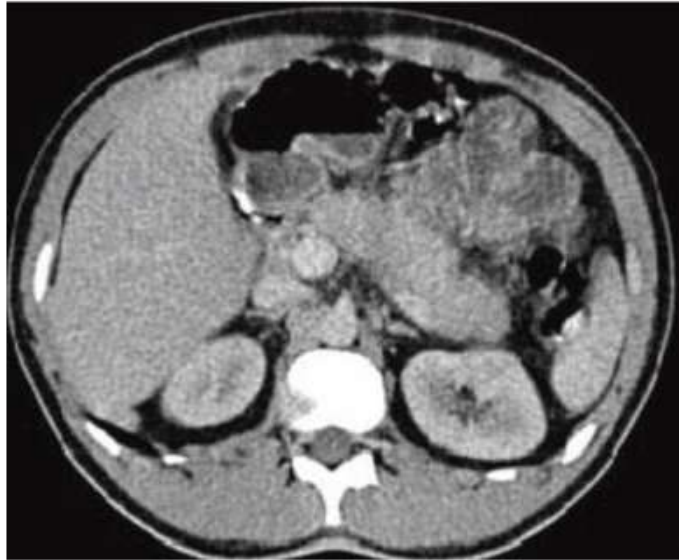


Рисунок 2.8 – Комп'ютерна томограма: ГП, стадія А за Balthazar E

Стадія В (рис.2.9): зміни не виходять за межі ПЗ (1 пункт). Ця стадія охоплює досить широкий спектр змін: локальне або дифузне збільшення залози, помірна гетерогенність паренхіми, незначні внутрішньопанкреатичні скупчення рідини і зони некрозу менші ніж 3 см в діаметрі.

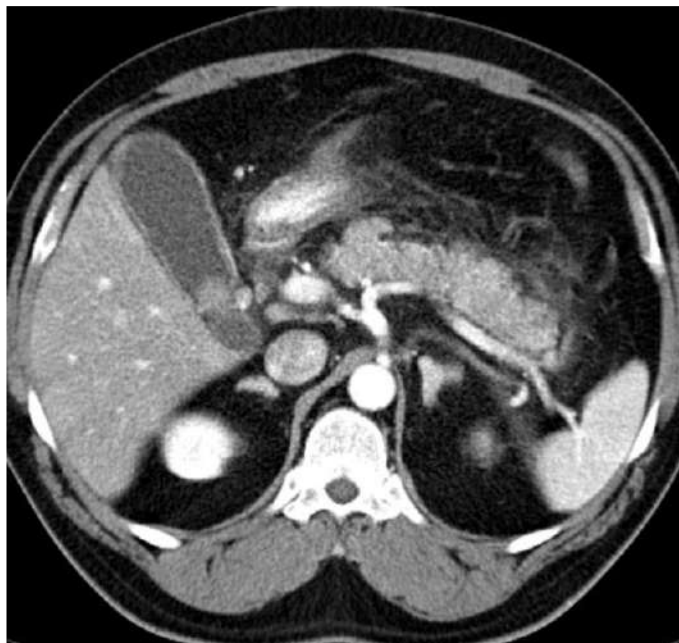


Рисунок 2.9 – Комп'ютерна томограма: ГП, стадія В за Balthazar E

Стадія С (рис.2.10): внутрішньо- і зовнішньопанкреатичні зміни (2 пункти). Крім змін, які притаманні попередній стадії, виявляють зміни в парапанкреатичних ділянках.



Рисунок 2.10 – Комп'ютерна томограма: ГП, стадія С за Balthazar E

Стадія D (рис.2.11): стадія змін за межами ПЗ (3 пункти). Виявляють значні зміни в парапанкреатичних зонах і поодинокі скупчення рідини.

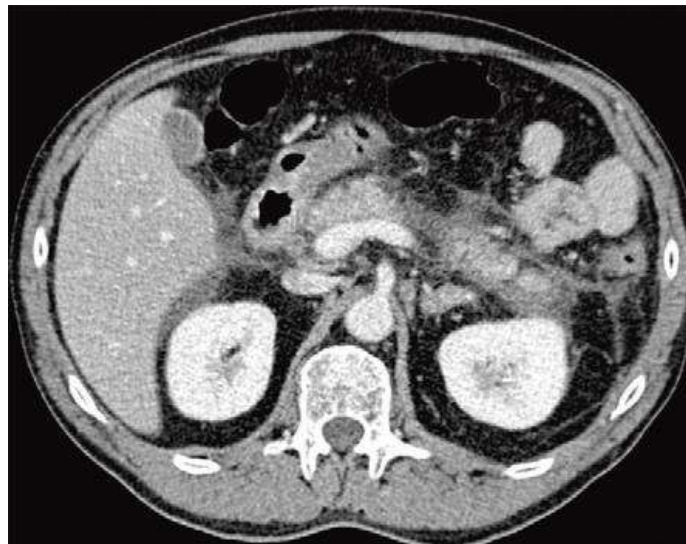


Рисунок 2.11 – Комп'ютерна томограма: ГП, стадія D за Balthazar E. Підшлункова залоза збільшена. Парапанкреатична рідина (стрілки)

Стадія E (рис.2.12): множинні значні позапанкреатичні скупчення рідини, некроз залози, абсцеси (4 пункти).

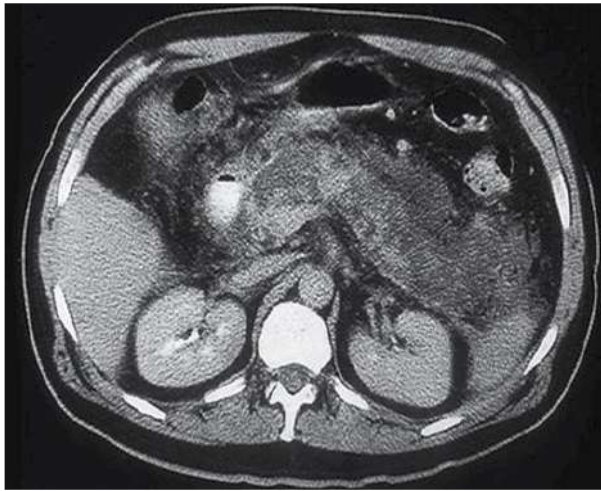


Рисунок 2.12 – Комп'ютерна томограма: ГП, стадія E за Balthazar E

При сумі пунктів 0-3 ускладнення виникають у 8% випадків, а летальність складає 3%; 4-6 пунктів – 35% і 6%, відповідно; 7-10 пунктів – 92% і 17%, відповідно.

З метою покращання зображення ПЗ і визначення ступеня перфузії використовували контрастно посилену КТ (рис.2.13).



Рисунок 2.13 – Комп'ютерна томограма з контрастуванням: гострий некротичний панкреатит; некроз тіла і хвоста ПЗ

Водночас комп'ютерна томографія була дуже чутливим методом для діагностики плевральних і легневих змін при ГП, зокрема, при наявності рідини у плевральній порожнині або легневих інфільтратах (рис.2.14).

Також для візуалізації патологічного процесу у ПЗ і парапанкреатичних тканинах використовуємо магнітно-резонансну томографію (рис.2.15), яку проводили томографами Signa Contur 3B („General Electric”, США) і Toshiba Vantage ZGV Atlas (Японія).



Рисунок 2.14 – Комп'ютерна томограма: легневі інфільтрати при гострому некротичному панкреатиті.



Рисунок 2.15 – Магнітно-резонансна томограма: гострий некротичний панкреатит

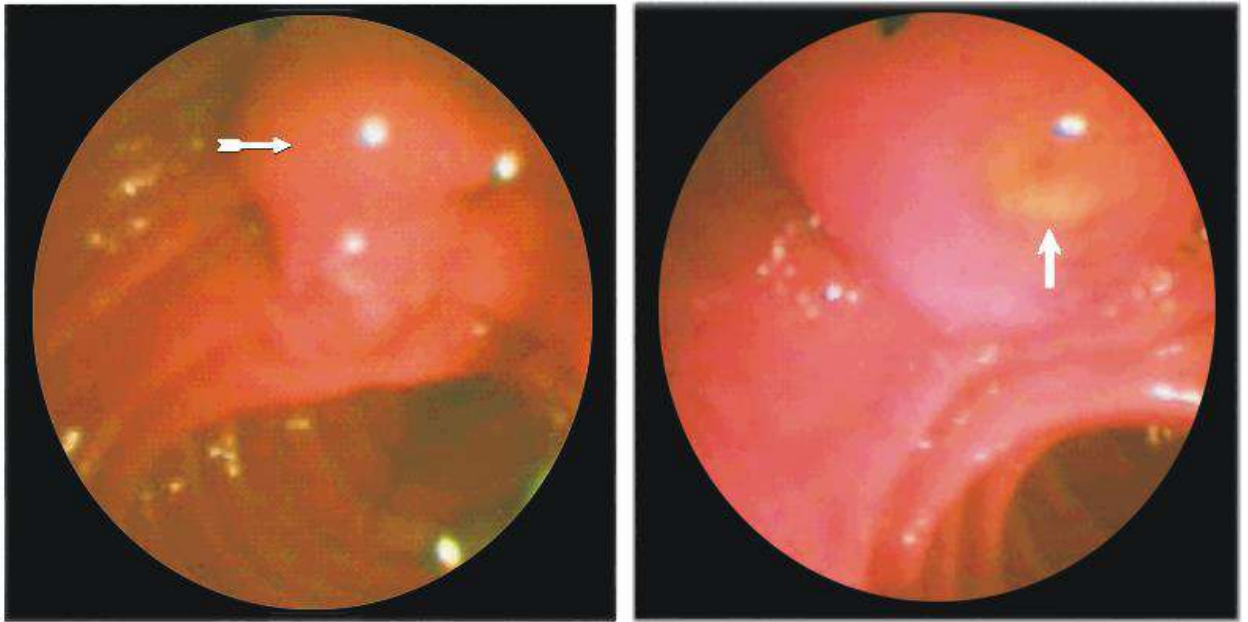
У випадках ГБП додатково проводилася магнітно-резонансна холангіографія (рис.2.16).



Рисунок 2.16 – Магнітно-резонансна холангіографія у хворої на ГБП: конкременти у загальній жовчній протоці

При ГБП проводили фіброгастродуоденоскопію і ретроградну холангіографію. Для дослідження використовували фіброгастродуоденоскоп JF-1T10. При дуоденоскопії у хворих на ГБП після проходження конкремента візуалізували випинання і набряк великого дуоденального сосочка, іноді вклинення каменя у папілі (2.17).

Спочатку здійснювали канюлювання папіли, яке виконували дуже обережно. При проведенні холангіографії (рис.2.18) старалися уникати попадання контрасту у панкреатичну протоку, що досить небезпечно в умовах ГП. Іноді холангіографію було провести неможливо внаслідок значного набряку стінки дванадцятипалої кишки, наявності парапапілярного дивертикула.



А

В

Рисунок 2.17 – Дуоденоскопія при ГБП: А - випинання і набряк папіли, В - вклинення конкремента в папілі



Рисунок 2.18 – Ендоскопічна ретроградна холангіографія при ГБП: конкременти у загальній жовчній протоці

Експериментальна частина роботи виконана на 42 білих щурах лінії Wistar масою 200-250 г відповідно до Європейських рекомендацій по роботі з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) у Державному науково-дослідному контрольному інституті ветеринарних препаратів та кормових добавок.

Щурі були поділені на три групи: 1 – контрольна (16 інтактних тварин), 2 – з індукованим гострим некротичним панкреатитом (16 щурів), 3 – 10 щурів, яким вводили еноксапарин після індукції панкреатиту. Гострий панкреатит викликали інтраперитонеальною ін'єкцією L-орнітину (3г/кг) [284].

З метою корекції мікроциркуляційних і запальних змін після індукції ГП щурам вводили низькомолекулярний гепарин – еноксапарин з розрахунку 100 од/кг: відразу після ін'єкції L-орнітину, через 12 годин, а потім раз на добу через 24 години. Через п'ять діб тварин виводили з експерименту декапітацією під анестезією.

Проводили біохімічне дослідження, а також визначення показників запалення, оксидатійного/нітрозатційного стресу в сироватці крові і тканині ПЗ на кафедрі біологічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Вміст у сироватці крові Р-амілази визначали на біохімічному аналізаторі Cobas e 411 (Roche Diagnostics Ltd., Швейцарія). Концентрацію H_2S визначали за методом Svenson A. (1980) [316], використовуючи діпіліділдисульфат (N, N-DPD, „Sigma”, США). Активність МПО в тканині ПЗ вимірювали за методом Bradley P. P. зі співавт. (1982) [63].

Для визначення активності NO-синтази (Ca^{2+} -залежної і Ca^{2+} -незалежної) використовували комбінацію класичного методу [304] і сучасну його модифікацію [177], пристосовану для спектрофотометричного вимірювання одного з продуктів реакції – L-цитруліну. Для визначення активності iNOS використовували методику, аналогічну попередньої, з деякими відмінностями: для визначення активності Ca^{2+} -незалежної NOS в

інкубаційну суміш замість CaCl_2 додавали 2 мкмоль EDTA. Сумарну активність cNOS (eNOS + nNOS) обчислювали, віднімаючи від сумарної активності NOS активність iNOS. Активність ферментів виражали в нмоль новоутвореного L-цитруліну за 1 хв в розрахунку на 1 мг загального білка в пробі.

При хірургічному втручанні і аутопсії (рис.2.19) брали проби матеріалу для патоморфологічного дослідження. Для світлової мікроскопії шматочки тканин фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну. Зафіксований матеріал проводили через низку спиртів зі зростаючою концентрацією, ортоксилол, а потім заливали у парафін. Зрізи товщиною 5-7 мк фарбували гематоксилін-еозином (рис.2.20), фуксином, метиленовим синім.



Рисунок 2.19 – Гострий некротичний панкреатит: некротична ПЗ (аутопсійний матеріал)

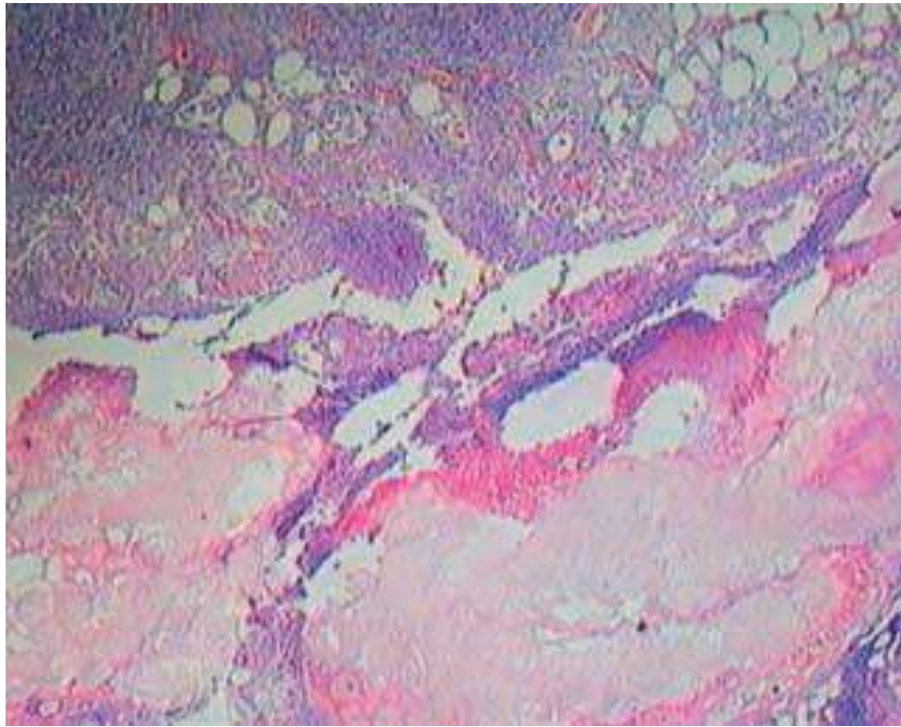


Рисунок 2.20 – Мікрофотограма: некротичний панкреатит – некроз ПЗ, крововиливи, інфільтрація клітинами запалення. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 200

Аутопсійне дослідження експериментальних тварин проведено за загальноприйнятою методикою. При макроскопічному дослідженні оцінювали розмір, форму, анатомічну будову органів. Фрагменти (шматочки) органів фіксували у 10% розчині формаліну. Шматочки тканин зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, ортоксилолі, заливали у парафін і виготовляли гістологічні зрізи за загальноприйнятою методикою. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксилін-еозином. Дослідження проведено на кафедрі патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за консультаційною допомогою доцентів Томашової С.А. і Вовка В.І.

Статистичне обчислення показників проводили непараметричними методами з допомогою стандартних комп'ютерних програм (Statistica Version 6, StatSoft, Inc.; SPSS Statistics 17.0, IBM) з визначенням середнього арифметичного (M), стандартного відхилення (SD). Різницю між

незалежними групами обчислювали за Mann-Whitney, залежними – за Wilcoxon. Використовували також критерій χ^2 Pearson. Різницю вважали істотною при $p < 0,05$. Проводили також кореляційний аналіз Spearman з вичисленням R, Pearson з визначенням коефіцієнта кореляції r, дисперсійний (ANOVA) і дискримінантний аналіз.

Діагностика ГП ґрунтується, у першу чергу, на суб'єктивних і об'єктивних даних, визначенні активності панкреатичних ферментів у крові і радіологічних методах обстеження. У визначенні тяжкості перебігу захворювання, ускладнень важливі результати динамічного лабораторного контролю, включаючи специфічні тести, цілий комплекс інструментальної візуалізації. Для призначення патогенетично цілеспрямованого лікування значне місце займають методи, які характеризують систему гемостазу і запалення.

РОЗДІЛ 3

ЗАСТОСУВАННЯ ЕНОКСАПАРИНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Природний перебіг тяжкого ГП має два основних етапи, перший з яких характеризується синдромом системної запальної відповіді в результаті вивільнення медіаторів запалення; у другій фазі переважають процеси вторинного інфікування панкреонекрозу, що може призвести до септичних ускладнень, зокрема до сильної кровотечі і септичного шоку. Після розвитку тяжкого панкреатиту найважливішими факторами, які визначають кінцевий результат, є наявність органної дисфункції і інфікування некротичних вогнищ.

Однією за причин органної і поліорганної дисфункції при ГП є мікроциркуляційні порушення, які можуть бути критичними у розвитку тяжкого патологічного процесу, сприяти гіпоксії, некрозу і мікротромбоутворенню. Ключовим компонентом у цих розладах може бути ендотеліальна дисфункція, проявом якої є зміни у синтезі основних газотрансмітерів – NO і H₂S.

Для глибшого розуміння патогенетичних механізмів, які спричинюють розвиток ГП, часто використовуються різноманітні експериментальні моделі. Особливо це важливо при вивченні тяжких форм перебігу – некротичного панкреатиту. Експериментальний гострий некротичний панкреатит у щурів може використовуватися також для визначення шляхів лікування цієї патології, зокрема і доцільності застосування антикоагулянтів.

Для вивчення особливостей синтезу NO і H₂S викликали гострий некротичний панкреатит у щурів L-орнітином. Проводили морфологічне, біохімічне дослідження і визначення показників оксидативного/нітрозативного стресу.

Контрольною групою слугували 16 здорових щурів. У цих тварин органи і тканини були звичайної будови, іноді з мінімально вираженими змінами.

Підшлункова залоза була звичайної будови (рис.3.1, 3.2).

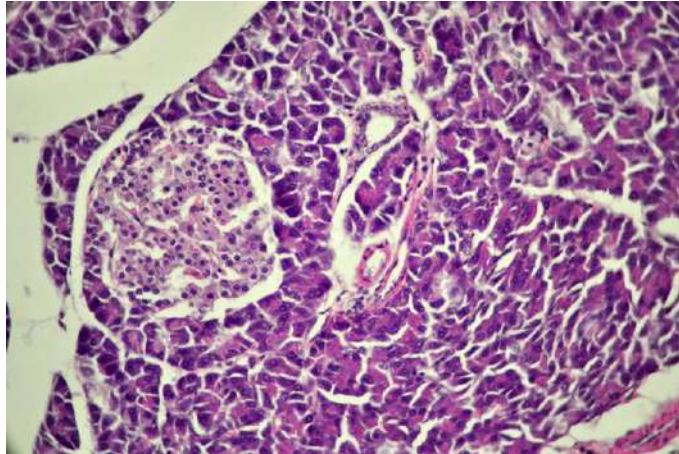


Рисунок 3.1 – Мікрофотограма: підшлункова залоза щура (контроль) звичайної будови. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

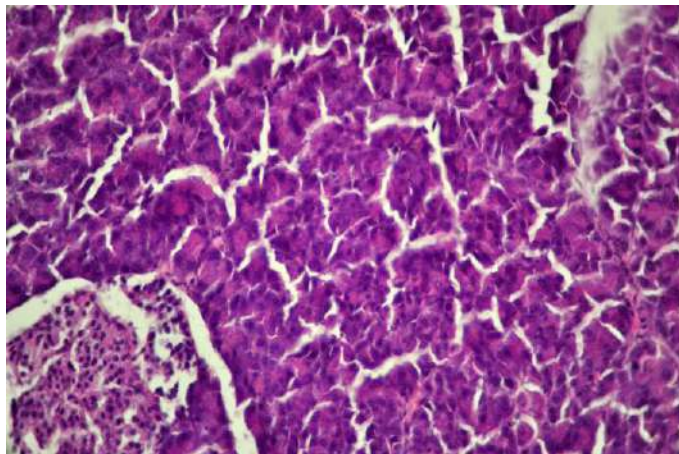


Рисунок 3.2 – Мікрофотограма: підшлункова залоза щура (контроль). Екзокринні ацинуси та острівці ПЗ звичайної будови. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

У серці виявляли помірно виражене повнокрів'я дрібних судин, міокард був звичайної будови (рис.3.3).

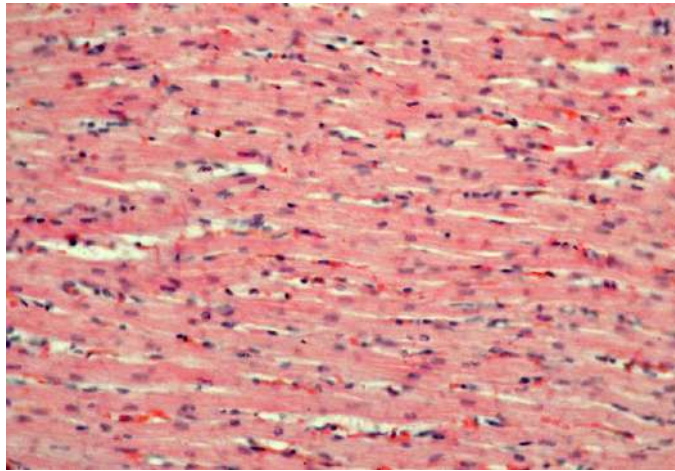


Рисунок 3.3 – Мікрофотограма: міокард щура (контроль) звичайної будови. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

У легенях змін також, звичайно, не спостерігалось (рис.3.4).

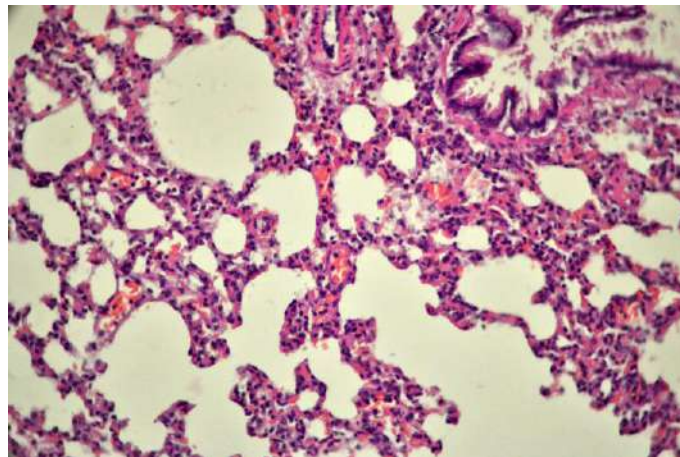


Рисунок 3.4 – Мікрофотограма: легені щура (контроль). Гістологічна структура органу збережена. Незначне повнокрів'я дрібних судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Печінка була звичайної будови, в окремих тварин у периферійних ділянках часточок була слабо виражена гідропічна дистрофія гепатоцитів (рис.3.5).

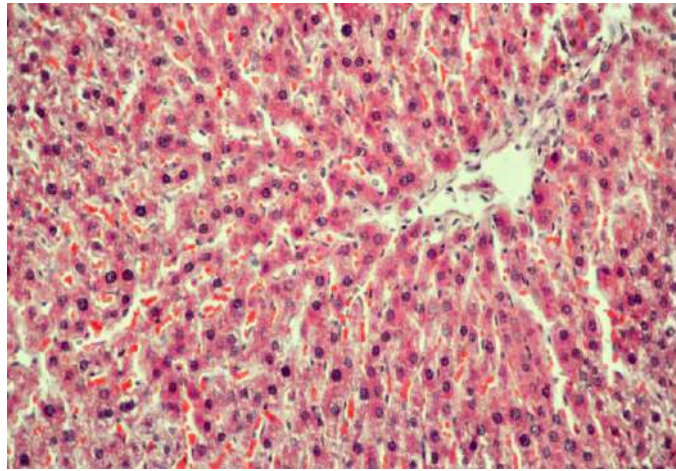


Рисунок 3.5 – Мікрофотограма: печінка щура (контроль) – незначна гідропічна дистрофія гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Нирки були звичайної будови, в окремих тварин у нирках виявляли помірно виражене повнокрів'я дрібних судин кіркового та мозкового шару (рис.3.6).

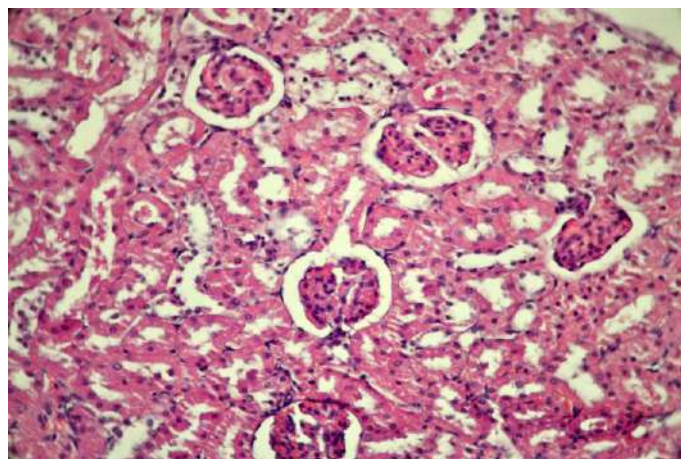


Рисунок 3.6 – Мікрофотограма: нирка щура (контроль). Гістологічна структура органу збережена, помірно повнокрів'я дрібних судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Селезінка була звичайної будови, в окремих тварин виявляли незначне повнокрів'я червоної пульпи та помірну гіперплазію білої пульпи (рис.3.7).

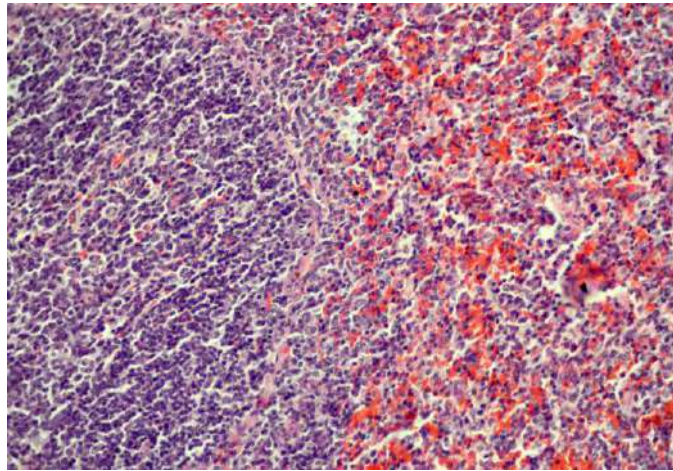


Рисунок 3.7 – Мікрофотограма: селезінка щура (контроль) – незначне повнокрів'я червоної пульпи та помірна гіперплазія білої пульпи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

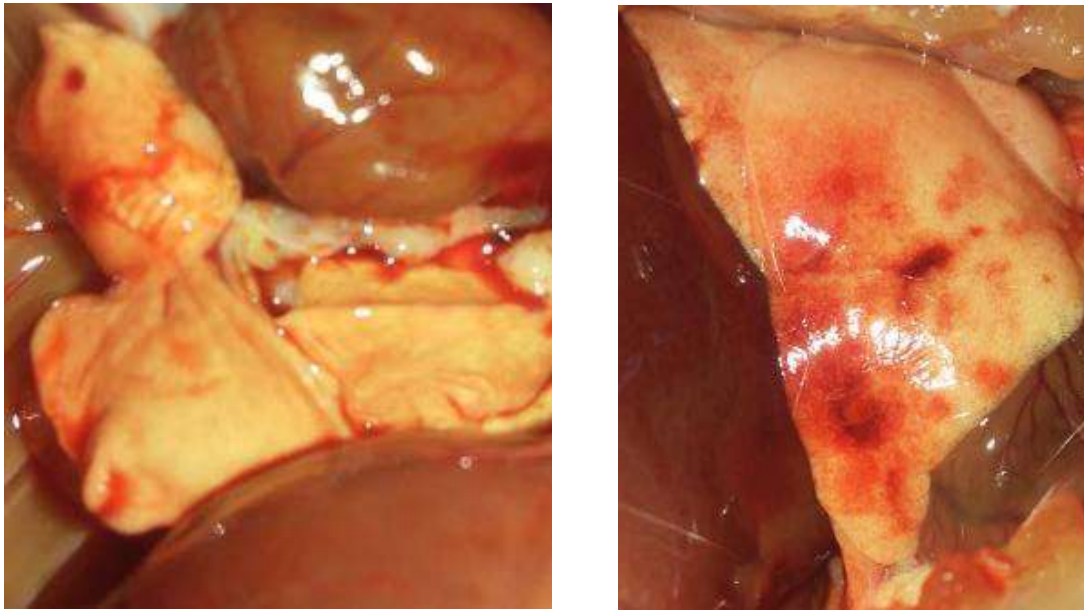
Після індукції ГП L-орнітином (рис.3.8) спостерігалися зміни в майже усіх органах (рис.3.9), які є характерними мішенями при гострому некротичному панкреатиті.



А

В

Рисунок 3.8 – Підшлункова залоза у інтактних щурів (А) і після індукції гострого панкреатиту (В)



А

В

Рисунок 3.9 – Легені у інтактних щурів (А) і після індукції гострого панкреатиту (В)

Пошкодження ПЗ оцінювали в залежності від ступеня паренхіматозного некрозу, крововиливів, лейкоцитарної інфільтрації і набряку. Кожен аспект оцінювали за шкалою 0-3 з найбільшою кількістю пунктів 12 наступним чином: некроз паренхіми – 0, відсутній; 1, вогнищевий (<5%); 2, < 20%; 3, > 20%; крововилив – 0, відсутній; 1, легкий; 2, помірний; 3, важкий; запалення – 0, відсутнє; 1, легке; 2, помірне; 3, важке; набряк – 0, відсутній; 1, набряк у міжчасточковому просторі; 2, набряк у внутрішньочастковому просторі; 3, ізольований острівцевий ацинусів ПЗ [31]. Деструкція легень була оцінена від 0 до 3 пунктів наступним чином: 0, без патологічних змін; 1, легкий запальний інфільтрат і застій; 2, помірний запальний інфільтрат, периваскулярні набряки, а також часткове руйнування легеневої тканини; 3, щільний запальний інфільтрат і повне руйнування легеневої тканини [182]. Пошкодження печінки оцінювалася за шкалою Knodell, пункти за якою варіювалися від 0 до 18 [134]. Що стосується пошкодження нирок, некроз каналців (тубулярний) оцінювався від 0 до 5 пунктів шляхом розрахунку відсотка каналців, в яких спостерігався некроз, у такий спосіб: 0, немає; 1, ≤

10%; 2, 11-25%; 3, 26-45%; 4, 46-75%; 5, > 76%. Мінімум десять ділянок (x 200) на препараті були оцінені [243].

Відповідно до патологічних змін щодо інфільтрації запальними клітинами і некрозу міокарда в тканинах серця, були запропоновані наступні пункти: 0, ніяких патологічних змін; 1, легкі патологічні зміни; 2, помірні патологічні зміни; 3, важкі патологічні зміни; 4, дуже тяжкі патологічні зміни; 5, вкрай тяжкі патологічні зміни [277].

У ПЗ визначали набряк, вакуолізацію ацинарних клітин, інфільтрацію клітинами запалення, некроз (рис.3.10), некроз паренхіми з утворенням детриту та перифокальним запаленням (рис.3.11), повнокровні судини, агрегацію формених елементів крові у просвіті судин, застій секрету (рис.3.12).

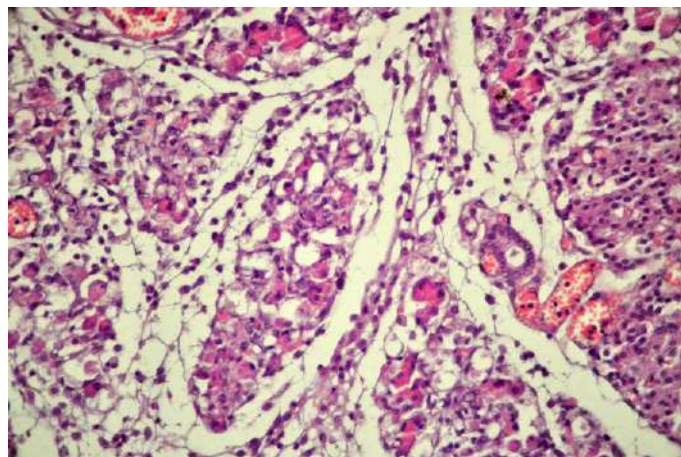


Рисунок 3.10 – Мікрофотограма: підшлункова залоза щура (ГП): множинні дрібні фокуси некрозу в ацинусах; у стромі залози виражений набряк, помірно виражена дифузна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами, окремими макрофагами та плазматичними клітинами. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

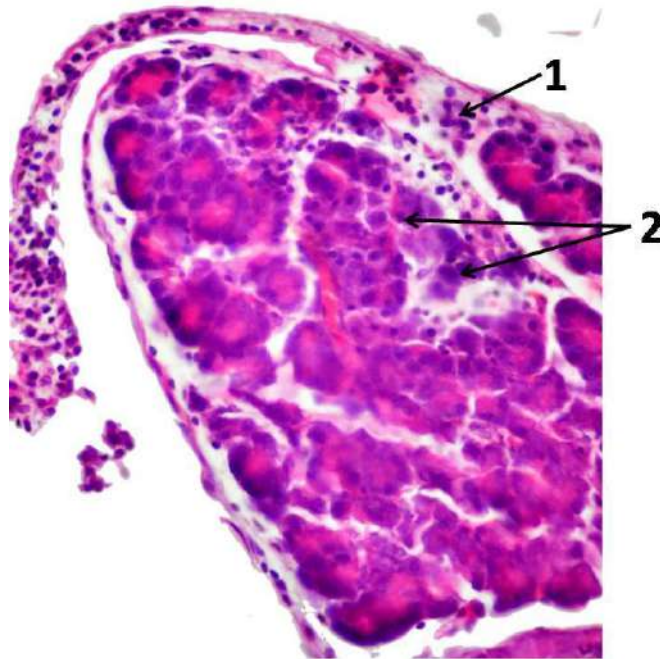


Рисунок 3.11 – Мікрофотограма: підшлункова залоза щура (ГП): 1 – запальний інфільтрат; 2 – некроз паренхіми з утворенням детриту та перифокальним запаленням. Забарвлення гематоксиліном та еозином. мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

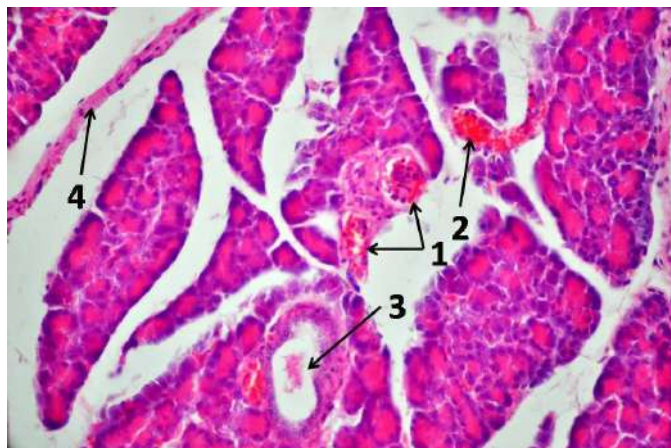


Рисунок 3.12 – Мікрофотограма: підшлункова залоза щура (ГП): 1 – агрегація формених елементів крові у просвіті судин; 2 – повнокровні судини; 3 – застій секрету; 4 – запальний інфільтрат. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Зміни у легенях характеризувалися фіброзом, нейтрофільною інфільтрацією паренхіми, крововиливами (рис.3.13). Водночас,

спостерігалися тромби в судинах, периваскулярні набряки, повне руйнування легеневої архітектури (рис.3.14).

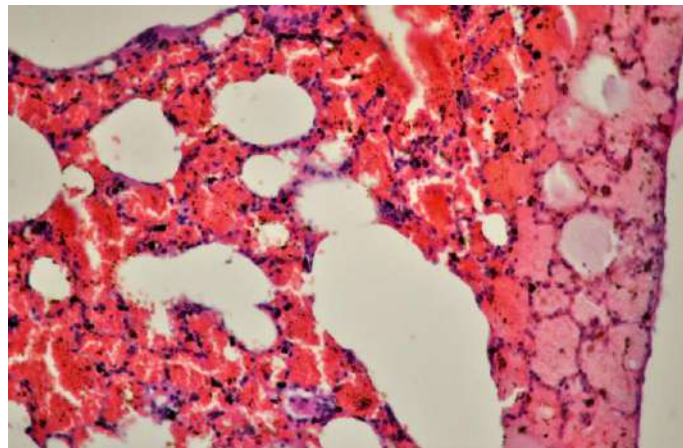


Рисунок 3.13 – Мікрофотограма: легені щура (ГП): нейтрофільна інфільтрація, множинні дрібно вогнищеві крововиливи у просвіті альвеол та у стромі, помірно виражений набряк, повнокрів'я дрібних судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

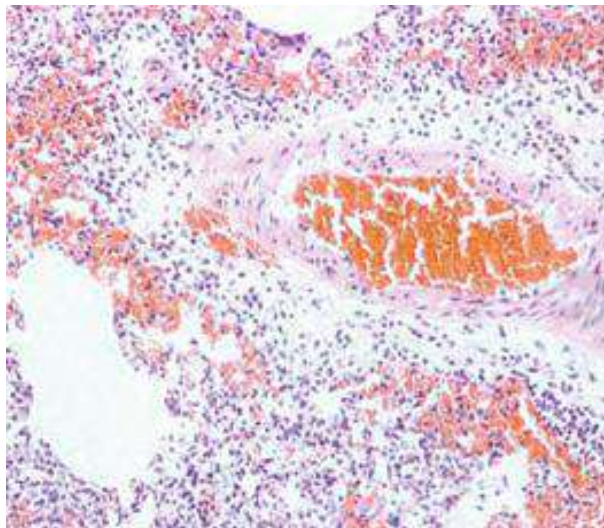


Рисунок 3.14 – Мікрофотограма: легені щура (ГП): тромби в судинах, периваскулярні набряки, щільний запальний інфільтрат, крововиливи, повне руйнування легеневої архітектури. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

У нирках характерним для експериментального гострого некротичного панкреатиту були: набряк, запальна інфільтрація паренхіми, гіперемія і дилатація паренхіматозних капілярів. некрози каналців (рис.3.15).



Рисунок 3.15 – Мікрофотограма: нирка щура (ГП): набряк, запальна інфільтрація паренхіми, некрози каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Ушкодження печінки найчастіше візуалізувалося виникненням мостоподібних некрозів (рис.3.16). Навколо некротичного фокусу можна було спостерігати інфільтрацію численними клітинами запалення. Також визначався геморагічний, іноді коагуляційний, некроз, втрата часточкової структури (рис.3.17).

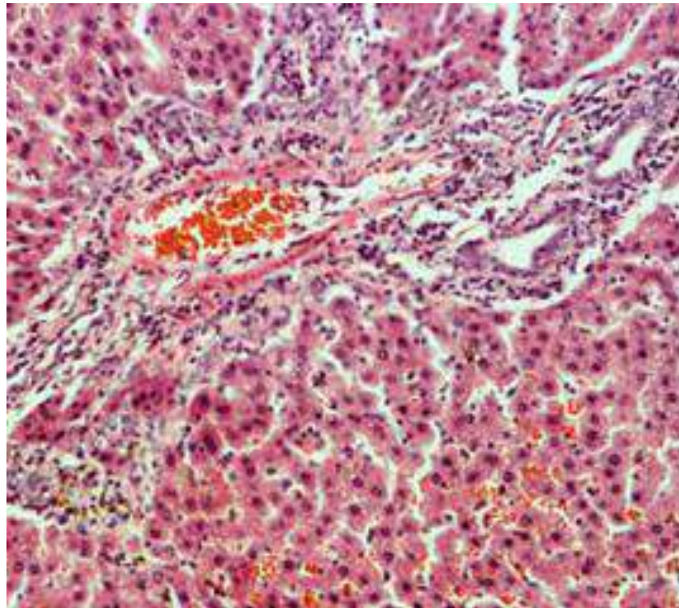


Рисунок 3.16 – Мікрофотограма: печінка щура (ГП): мостоподібні некрози. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

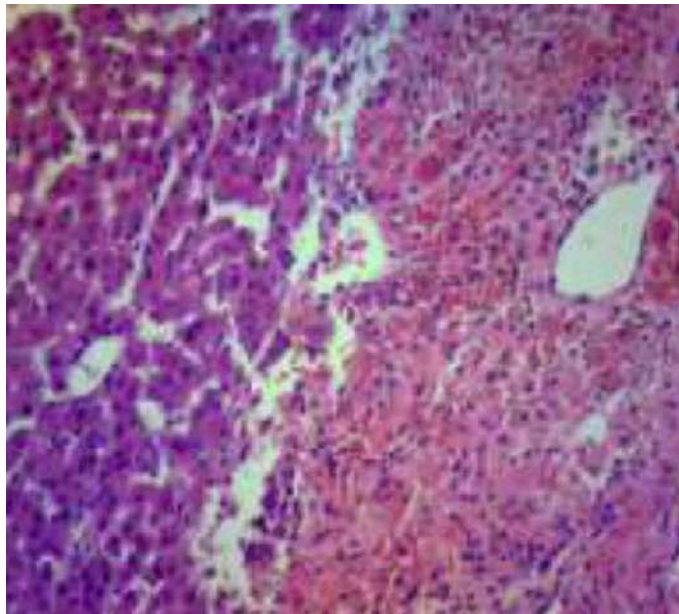


Рисунок 3.17 – Мікрофотограма: печінка щура (ГП): геморагічний некроз, клітинна інфільтрація, втрата часточкової структури. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

При тяжкому ГП у щурів у серці волокна міокарда значно деградували і набрякли (рис.3.18). У більшості волокон міокарда структура зникла. Міокардіальні волокна були розташовані хаотично, а кровоносні судини блоковані.

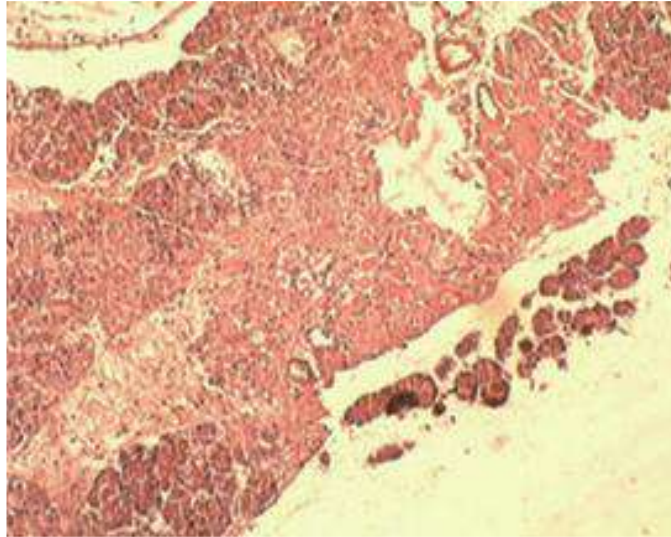


Рисунок 3.18 – Мікрофотограма: серце щура (ГП): набряк, втрата структури волокон міокарда. Забарвлення гематоксином та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

У селезінці характерним була нейтрофільно-макрофагальна інфільтрація з розширенням синусів, поодинокими крововиливами (рис.3.19).

Одним з проявів запалення є накопичення нейтрофілів у паренхімі органів. Міграція лейкоцитів до вогнища запалення є однією з перших ланок у патогенезі ГП. Нейтрофіли відрізняються високою рухливістю і чутливістю до різних хемотактичних та активуючих чинників. Саме це забезпечує їм роль найбільшніх клітин крові, які передусім потрапляють у вогнище запалення і залучаються до запальних процесів. Нейтрофільну секвестрацію в запалених тканинах можна визначити кількісно шляхом вимірювання активності тканинної МПО [235]. Мієлопероксидаза є гемопротеїном, який зберігається в азурофільних гранулах поліморфно-ядерних нейтрофілів і макрофагів. Вона каталізує перетворення хлориду і пероксиду водню в

гіпохлорит і секретується активованими нейтрофілами під час запального стану. Мієлопероксидаза характеризується сильними окиснювальними і прозапальними властивостями.

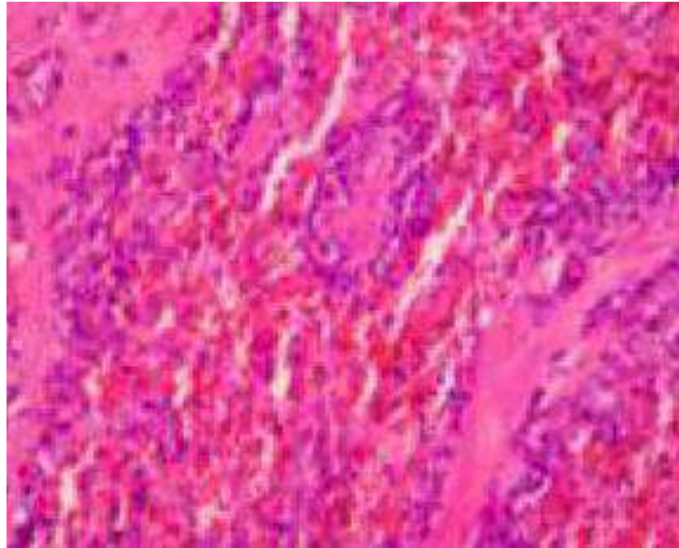


Рисунок 3.19 – Мікрофотограма: селезінка щура (ГП): розширення синуса з кровотечею, інфільтрація запальними клітинами і збільшення фіброзної тканини. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

При експериментальному ГП у щурів в тканині ПЗ істотно, у середньому в 2,99 рази, зростала активність МПО ($Z=-4,82418$, $p=0,000001$) (табл.3.1). При цьому рівень Р-амілази у сироватці крові щурів з ГП підвищився на 270,45% ($Z=-4,82418$, $p=0,000001$) (табл.3.1).

Відзначено, що активність МПО у тканині ПЗ щурів вірогідно прямо корелювала з концентрацією Р-амілази у сироватці крові ($R=0,586087$, $p=0,002616$; $r=0,56$, $p<0,05$) (рис.3.20).

Таблиця 3.1 – Показники запалення і нітрозацийного стресу в ПЗ, Р-амілаза і сульфід нітрогену у сироватці крові щурів при L-орнітин-індукованому гострому панкреатиті (M ±SD)

Показники	Контроль (n=16)	Щурі з панкреатитом (n=16)
МПО (МО/мг білка)	4,43±1,39	13,23±2,63*
Р-амілаза (МО/л)	1857,19±587,69	6879,96±2596,42*
cNOS (нмоль/хв/мг білка)	378,75±87,06 (n=11)	372,55±92,98 (n=11)
iNOS (нмоль/хв/мг білка)	352,07±65,10 (n=11)	668,74±272,64* (n=11)
% cNOS	51,78±4,38 (n=11)	37,38±5,85* (n=11)
H ₂ S (мкмоль/л)	91,98±3,22	71,71±7,83*

Примітка. * – істотність різниці порівняно з контролем (p< 0,001).

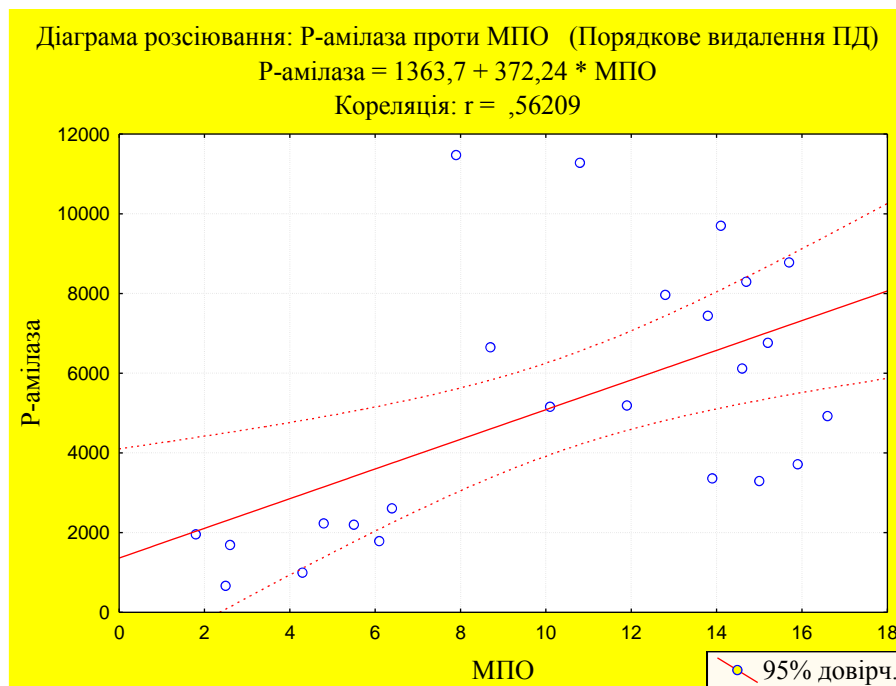


Рисунок 3.20 – Кореляційна залежність активності МПО у тканині ПЗ з рівнем Р-амілази у сироватці крові у щурів при L-орнітин-індукованому гострому панкреатиті

Участь нейтрофілів у запальній відповіді починається зі зростання їх концентрації в зоні пошкодження, де відбувається їх адгезія з клітинами

ендотелію посткапілярних венул. Здатність активованих нейтрофілів пошкоджувати клітини ґрунтується на двох механізмах: 1) утворювати активні метаболіти кисню і 2) вивільняти протеолітичні ферменти – еластазу, β -глюкоронідазу, катепресин В і МПО. Як наслідок активування нейтрофілів, може виникнути оксидаційний стрес. Найнебезпечніша складова оксидаційного стресу – це утворення активних форм кисню (reactive oxygen species, ROS). АФК включають високоактивний гідроксильний радикал ($\bullet\text{OH}$), супероксидний радикал ($\text{O}_2\bullet^-$), іон гіпохлориту ($\text{OCl}\bullet^-$) і пероксидводню (H_2O_2). ДНК, ліпіди і білки клітин є мішенями окисного пошкодження АФК. Кожний вільний радикал, що утворився в організмі, може ініціювати серію ланцюгових реакцій, які йдуть до тих пір, поки не будуть видалені вільні радикали.

Низький фоновий рівень пошкоджень має місце навіть у нормальних клітинах. АФК, що утворюються як побічні продукти нормального клітинного метаболізму (в основному внаслідок невеликого витоку електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій, а також інших реакцій в цитоплазмі), не викликають пошкодження клітини. Проте рівень АФК, що перевищує захисні можливості клітини, викликає серйозні клітинні порушення (наприклад, виснаження АТФ) і як результат руйнування клітини. Залежно від сили стресу клітини можуть загинути в результаті апоптозу, коли внутрішній вміст клітки встигає деградувати до нетоксичних продуктів, або в результаті некрозу, коли сила оксидаційного стресу занадто велика. При некрозі клітинна мембрана порушується, і вміст клітини вивільняється в навколишнє середовище, що може в результаті пошкодити навколишні клітини і тканини.

Останнім часом існує багато підтверджень тісного взаємозв'язку продукції вільних радикалів кисню і NO [29]. Оксид нітрогену є одним з універсальних регуляторів фізіологічних функцій організму з досить широким спектром біологічної дії і в оптимальних концентраціях, звичайно,

діє позитивно, зокрема спроможний пригнічувати каспази, індукцію апоптозу [3].

Проте, синтез NO в підвищених концентраціях, що перевищують допустимий стаціонарний рівень, може бути причиною розвитку нітрозаційного стресу, який обумовлений утворенням активних форм нітрогену (АФН), насамперед, пероксинітриту і продукту його деградації діоксиду нітрогену. Одним з маркерів нітрозаційного стресу розглядається утворення низькомолекулярних і високомолекулярних нітрозотіолів, зокрема, продуктів нітрозилування протеїнів.

Як показали результати досліджень (табл.3.1), у щурів з гострим панкреатитом зростає активність індукцйбельного (кальцій-незалежного) *de novo* синтезу NO – у 1,9 рази порівняно з групою інтактних щурів ($Z=-3,31608$, $p=0,000913$). Водночас, активність кальцій-залежної NO-синтази у тканині ПЗ практично не змінювалася. Відомо, що iNOS може активувати процеси пероксидного окиснення ліпідів. Підвищений синтез NO, спричинений індукцією iNOS, призводить до непрямого механізму дії NO. Непряма дія NO опосередковується через його реактивні форми, які є продуктом реакції NO з O_2 , O_2^- або H_2O_2 , і поєднується з посиленням утворення реактивних форм кисню [17].

Частка фізіологічного конститутивного синтезу NO (окисного метаболізму L-аргініну за відсотком cNOS) у ПЗ практично здорових щурів становила, у середньому, $51,78 \pm 4,38\%$, тоді як у хворих на ГП спостерігалось виражене зниження даного показника – до $37,38 \pm 5,85\%$ ($Z=3,710073$, $p=0,000207$) (табл.3.1).

За результатами експериментальних даних визначено, що активність МПО у ПЗ істотно прямо корелювала з активністю iNOS ($R=0,625071$, $p=0,001868$; $r=0,49$, $p<0,05$) (рис.3.21) і зворотно з часткою cNOS ($R=-0,731225$, $p=0,000111$; $r=-0,77$, $p<0,05$) (рис.3.22), що свідчить про зростання синтезу патологічного NO при посиленні запального процесу у щурів при ГП.

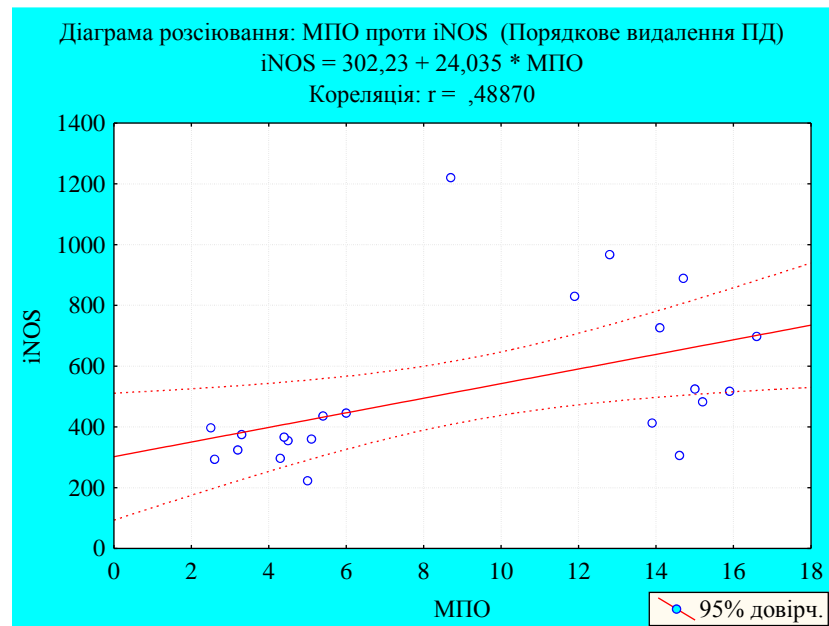


Рисунок 3.21 – Кореляційна залежність активності МПО з активністю iNOS у тканині ПЗ щурів при L-орнітин-індукованому ГП

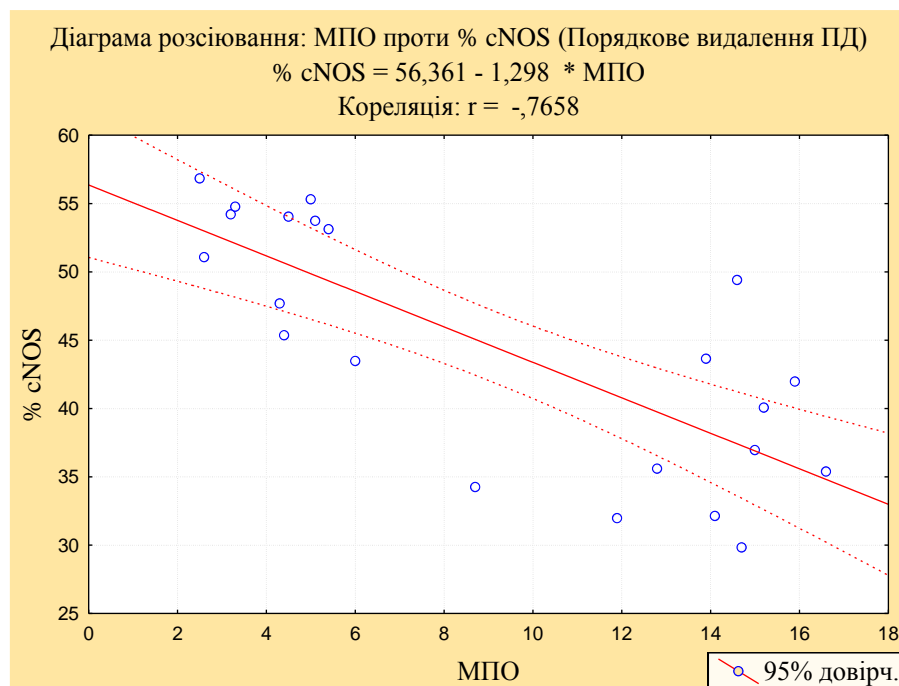


Рисунок 3.22 – Кореляційна залежність активності МПО з часткою cNOS у тканині ПЗ щурів при L-орнітин-індукованому ГП

Водночас, майже така ж кореляційна залежність визначена між рівнем Р-амілази у сироватці крові щурів з активністю iNOS ($R=0,704122$, $p=0,000255$) і часткою cNOS ($R=-0,785432$, $p=0,000015$) у тканині ПЗ (рис.3.23).

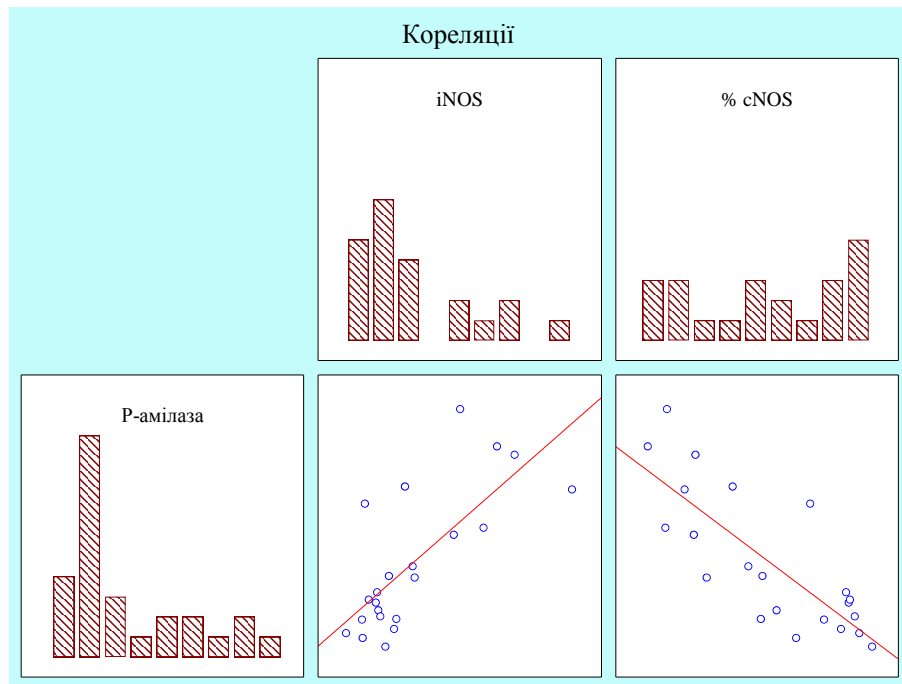


Рисунок 3.23 – Кореляційна залежність концентрації Р-амілази у сироватці крові з часткою cNOS і активністю iNOS у тканині ПЗ щурів при L-орнітин-індукованому ГП

В останні роки велика увага прикута до H_2S – одного з газотрансмітерів. Доведена його протизапальна і цитопротективна роль, включаючи блокування індукцйбельної NOS. Сульфід гідрогену може бути прямим скавенджером $OH\cdot$ радикала або попереджувати його продукцію. Проте, часто звертають увагу і на патологічний вплив H_2S при гострих і хронічних запальних процесах.

H_2S вірогідно знижувався при L-орнітин-індукованому панкреатиті у щурів до $71,71 \pm 7,83$ мкмоль/л (у інтактних щурів $91,98 \pm 3,22$ мкмоль/л) ($Z=4,598048$, $p=0,000004$) (табл.3.1). При цьому концентрація H_2S достовірно зворотно корелювала з активністю у тканині ПЗ МПО ($R=-0,645262$, $p=0,000005$) і iNOS ($R=-0,679286$, $p=0,000098$), концентрацією Р-амілази у сироватці крові ($R=-0,712917$, $p=0,000001$) (рис.3.24). Зі зменшенням рівня H_2S у сироватці крові знижувалася і частка фізіологічного конститутивного синтезу NO у ПЗ ($R=0,724089$, $p=0,000139$) (рис.3.24).

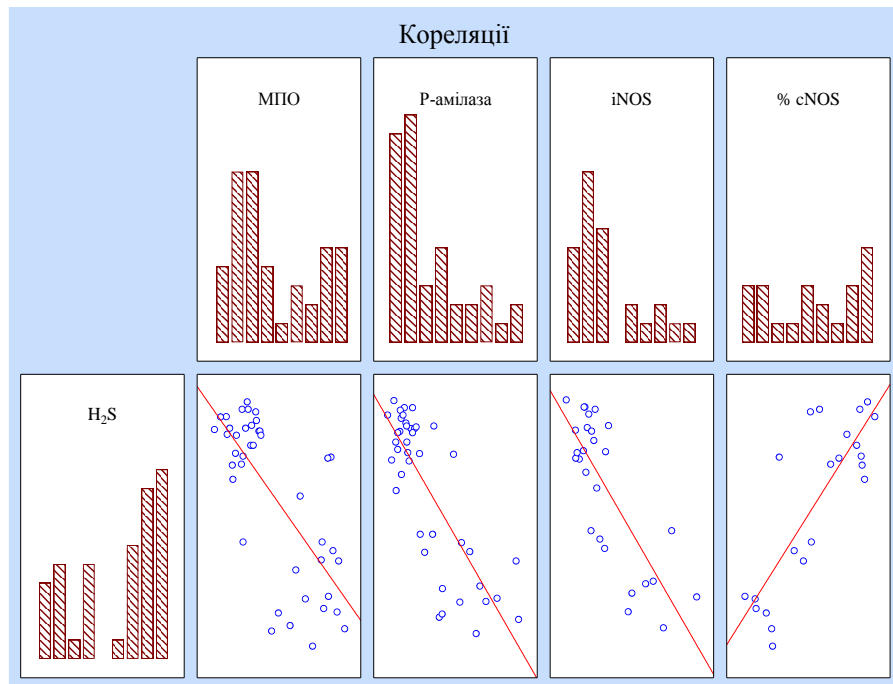
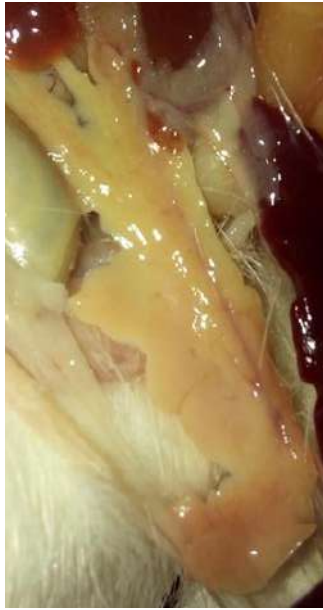


Рисунок 3.24 – Кореляційна залежність концентрації H_2S у сироватці крові з часткою cNOS, активністю iNOS і МПО у тканині ПЗ і рівнем Р-амілази у сироватці крові щурів при L-орнітин-індукованому ГП

Отже, отримані результати свідчать про те, що зі зростанням запалення у ПЗ концентрація H_2S у сироватці крові щурів зменшується. Можливо, при експериментальному ГП H_2S має протизапальну дію, а його недостатній синтез сприяє патологічному процесу.

З метою корекції мікроциркуляційних і запальних змін після індукції ГП щурам вводили низькомолекулярний гепарин – еноксапарин з розрахунку 100 од/кг ваги: відразу після останньої ін'єкції L-орнітину, через 12 годин, а потім раз в добу через 24 години. Через п'ять діб тварин виводили з експерименту декапітацією під наркозом.

Спостерігався позитивний вплив еноксапарину на перебіг патологічного процесу як у самій ПЗ (рис.3.25), так і в основних органах-мішенях (рис.3.25).



А



В

Рисунок 3.25 – Підшлункова залоза (А) і легені (2) щура з L-орнітин-індукованим панкреатитом після введення еноксапарину

У ПЗ були відсутні некрози, зменшувався набряк і вакуолізація, кількість нейтрофільних інфільтратів (рис.3.26).

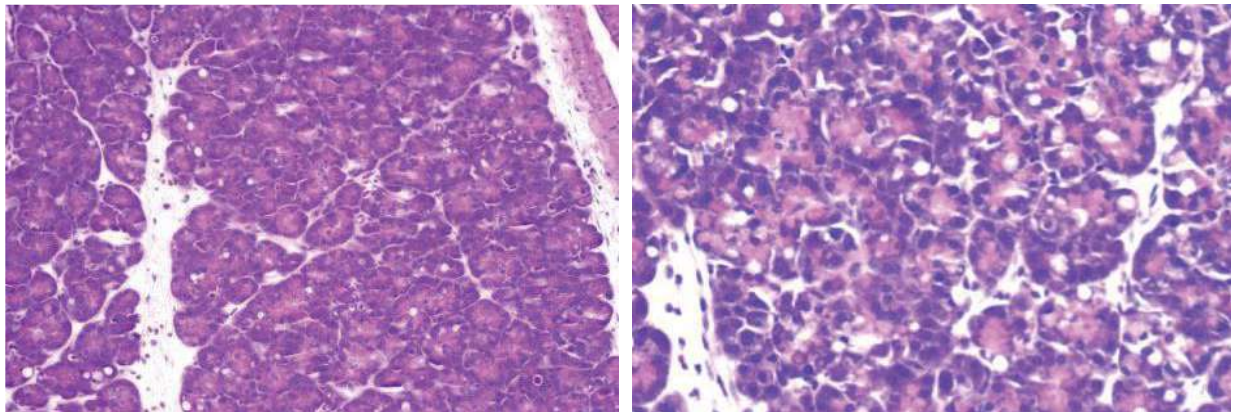


Рисунок 3.26 – Мікрофотограма: підшлункова залоза щура (ГП + еноксапарин): редукція набряку, вакуолізації і запалення, відсутність некрозів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

У легенях зменшувалась кількість тромбованих судин і крововиливів, зберігалася структура легеневої тканини, інфільтративні зміни були менш виражені (рис.3.27).

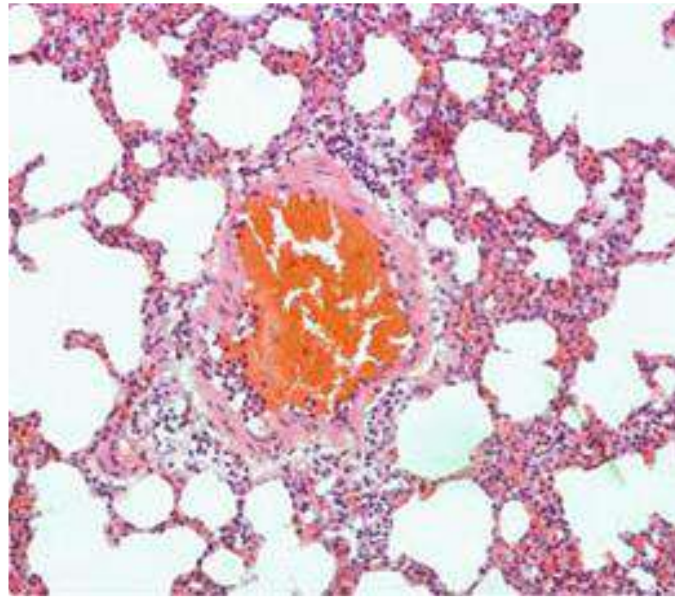


Рисунок 3.27 – Мікрофотограма: легені щура (ГП + еноксапарин): зменшення запальної інфільтрації і тромбозу судин. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

У нирці зменшувалися ознаки запалення і кількість некрозів канальців (рис.3.28).

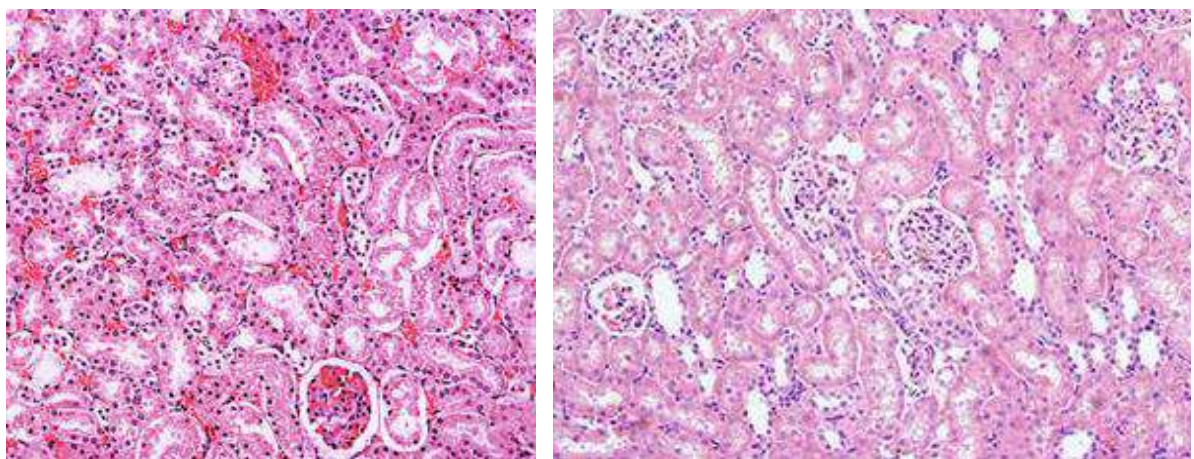


Рисунок 3.28 – Мікрофотограма: нирка щура (ГП + еноксапарин): зменшення кількості тубулярних некрозів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

У печінці під дією низькомолекулярного гепарину не спостерігали мостоподібних некрозів, проте зберігалася запальна інфільтрація перипортальних і лобулярних ділянок (рис.3.29).

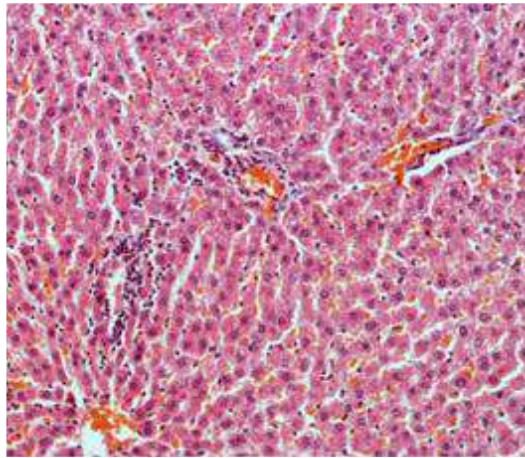


Рисунок 3.29 – Мікрофотограма: печінка щура (ГП + еноксапарин): перипортальний і лобулярний запальний інфільтрат. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Стан серцевого м'яза також морфологічно покращився, хоча набряк і дегенерація волокон міокарда ще зберігалася, а деякі з них втратили поперечні борозенки (рис.3.30).

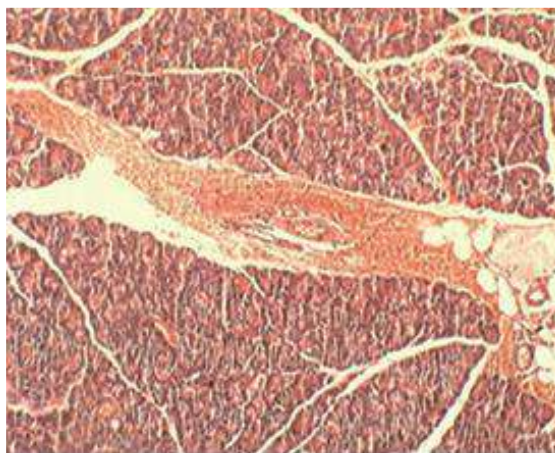


Рисунок 3.30 – Мікрофотограма: серце щура (ГП + еноксапарин): набряк і легка дегенерація волокон міокарда, ряд міокардіальних волокон втратив поперечні борозенки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

У селезінці зменшився застій у синусах і клітинна інфільтрація. Паралельно у селезінковому синусі збільшилися кількість клітин, вивлялися ознаки гіперемії (рис.3.31).

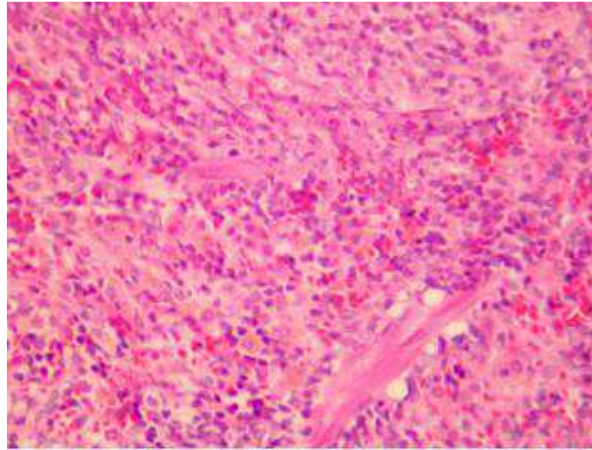


Рисунок 3.31 – Мікрофотограма: селезінка щура (ГП + еноксапарин): збільшення клітин у селезінковому синусі і гіперемії.. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Отже, введення низькомолекулярного гепарину з метою лікування експериментального ГП у щурів сприяє морфологічному покращенню стану ПЗ й інших органів, залучених у патологічний процес.

Дія еноксапарину також сприяла зниженню концентрації МПО у тканині ПЗ в середньому в 2,57 рази і вмісту Р-амілази в 2,61 рази (табл.3.2), до референтних значень у інтактних щурів. Активність конститутивного *de novo* синтезу NO практично не змінювалася (табл.3.2). Водночас, знизилася активність індукцйбельної NO-синтази на 38,52%, що свідчить про зменшення синтезу патологічного NO (табл.3.2). Частка фізіологічного конститутивного синтезу NO (окисного метаболізму L-аргініну за відсотком cNOS) у тканині ПЗ під дією еноксапарину істотно зростала – у середньому в 1,29 рази (табл.3.2), проте не досягала показників здорових щурів. Одночасно, нормалізувався і вміст H₂S у сироватці крові (табл.3.2).

Таблиця 3.2 – Показники запалення і нітрозацийного стресу в ПЗ, Р-амілаза і H_2S у сироватці крові щурів при L-орнітин-індукованому ГП ($M \pm SD$)

Показники	Інтактні щурі (n=16)	Хворі щурі	
		ГП (n=16)	ГП+еноксапарин (n=10)
МПО (МО/мг білка)	4,43±1,39	13,23±2,63*	5,14±2,76♦
Р-амілаза (МО/л)	1857,19±587,69	6879,96±2596,42*	2640,35±1109,42♦
cNOS (нмоль/хв/мг білка)	378,75±87,06 (n=11)	372,55±92,98 (n=11)	377,16±47,35
iNOS (нмоль/хв/мг білка)	352,07±65,10 (n=11)	668,74±272,64* (n=11)	411,13±67,60♦
% cNOS	51,78±4,38 (n=11)	37,38±5,85* (n=11)	47,98±3,01*♦
H_2S (мкмоль/л)	91,98±3,22	71,71±7,83*	89,38±5,39♦

Примітки.

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. ♦ – істотність різниці між групами з панкреатитом ($p < 0,05$).

Крім того, у щурів визначали деякі показники плазмового гемостазу і рівень креатиніну у сироватці крові при індукції панкреатиту і після введення еноксапарину. Це давало змогу оцінити вплив НМГ в експерименті на гемостаз і органну дисфункцію. Індукція панкреатиту у щурів з допомогою L-орнітину не впливала на ПЧ і ПІ, як і наступне введення еноксапарину (табл.3.3). Водночас, при панкреатиті істотно зменшувався час рекальцифікації плазми – у середньому в 1,86 рази і зростав рівень фібриногену – в 1,66 рази, що могло вказувати на схильність до гіперкоагуляції.

При цьому гіперкоагуляційний стан зростав з посиленням запального процесу у ПЗ, про що свідчить вірогідна пряма кореляційна залежність між рівнем МПО у тканині ПЗ і концентрацією фібриногену у плазмі крові щурів ($R=0,660607$, $p=0,037588$), зворотна – із часом рекальцифікації плазми ($R=-0,810991$, $p=0,004414$). Водночас, зниження активності cNOS у тканині ПЗ

щурів супроводжувалося достовірним зростанням рівня фібриногену у плазмі крові ($R=-0,759389$, $p=0,010840$) і скороченням часу рекальцифікації плазми ($R=0,646353$, $p=0,043454$). Відзначено також прямий вірогідний кореляційний зв'язок між концентраціями Р-амілази і фібриногену у крові щурів ($R=0,808781$, $p=0,004611$), і зворотний між рівнем Р-амілази і часом рекальцифікації плазми ($R=-0,774405$, $p=0,008543$).

Таблиця 3.3 – Показники плазмової ланки гемостазу і концентрація креатиніну у сироватці крові щурів при L-орнітин-індукованому гострому панкреатиті ($M \pm SD$)

Показники	Інтактні щурі (n=5)	Хворі щурі	
		ГП (n=5)	ГП + еноксапарин (n=5)
протромбіновий час (сек)	13,20±2,39	13,40±2,41	13,40±1,14
протромбіновий індекс (%)	116,80±22,22	115,20±22,66	112,40±9,42
час рекальцифікації плазми (сек)	61,40±4,28	33,00±9,75*	53,80±0,84*♦
фібриноген (г/л)	2,60±0,40	4,32±0,72*	3,08±0,44♦
креатинін (мкмоль/л)	14,00±1,58	25,60±2,70*	14,60±3,29♦

Примітки.

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. ♦ – істотність різниці між групами з панкреатитом ($p < 0,05$).

Паралельно зростала концентрація креатиніну у сироватці крові на 86,86%, що вказувало на ушкодження нирок у щурів при L-орнітин-індукованому ГП (табл.3.3). При цьому відзначено, що рівень креатиніну істотно прямо корелював з концентрацією МПО ($R=0,745455$, $p=0,013330$) і активністю iNOS ($R=0,672727$, $p=0,033041$) у тканині ПЗ, Р-амілази у сироватці крові ($R=0,660606$, $p=0,037588$), зворотно – з концентрацією H_2S у сироватці крові ($R=-0,632222$, $p=0,049846$). Ниркова недостатність у щурів супроводжувалася станом гіперкоагуляції – визначалася вірогідна пряма

кореляційна залежність між рівнями креатиніну і фібриногену ($R=0,709998$, $p=0,021423$), зворотна між концентрацією креатиніну і часом рекальцифікації плазми ($R=-0,701233$, $p=0,023851$).

Введення еноксапарину щурам з панкреатитом нормалізувало у них рівень креатиніну і фібриногену, значно подовжило час рекальцифікації плазми, але до субнормальних величин (табл.3.3).

Отже, при L-орнітин-індукованому ГП у щурів виникають ознаки характерні для некротичного панкреатиту із залученням у патологічний процес віддалених органів. У патогенезі при цьому важливу роль грають основні газотрансмітери – NO і H₂S. Застосування в експерименті низькомолекулярного гепарину – еноксапарину зменшує морфологічні ознаки пошкодження як у самій ПЗ, так і в органах-мішенях, зменшує інтенсивність нітрозаційного стресу і запалення, нормалізує показники плазмової ланки гемостазу.

Матеріали розділу висвітлені у наступних публікаціях автора:

1. Чуклин С. Н. Эффективность применения эноксапарина при L-орнитин индуцированном остром панкреатите / С. Н. Чуклин, **Б. Я. Пидгирный**, С. С. Чуклин // MEDICUS. – 2017. – №1. – С. 84-88.
2. Chooklin S. Enoxaparin protective effect in experimental acute necrotizing pancreatitis / S. Chooklin, S. Chuklin, **B. Pidhirnyy** // Pancreatology. – 2016. – Vol.16, Suppl. – S7.
3. Chooklin S. Two gaseous transmitters in L-ornithine-induced acute pancreatitis in rats / S. Chooklin, S. Chuklin, **B. Pidhirnyy** // Pancreas. – 2016. – Vol.35. – P.150.

РОЗДІЛ 4

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗУ І МАРКЕРИ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

При тяжкому перебігу ГП, як правило, спостерігаються процеси системної запальної відповіді, які призводять до серйозних патологічних зрушень в організмі. Оскільки запальна реакція невіддільна від процесів коагуляції, у хворих на ГП часто спостерігаються порушення у зсіданні крові.

Зазвичай, щоб запобігти кровотечі і розповсюдженому тромбозу підтримується тонкий баланс між коагуляцією і фібринолізом. Цей гомеостатичний стан порушується запаленням, яке зміщує баланс у прокоагулянтний, антифібринолітичний бік. Результатом дисбалансу між утворенням тромбіну і деградації фібрину є патологічний тромбоз, що призводить до мікросудинної недостатності з розвитком синдрому поліорганної дисфункції. Запалення, як відомо, безпосередньо впливає на коагуляцію за допомогою трьох основних механізмів: активації коагуляції, зниженого синтезу ендogenous антикоагулянтів, і пригнічення фібринолізу.

Тому важливо визначити взаємозв'язок між запаленням і гемостазом у хворих на ГП для опрацювання можливих механізмів впливу на перебіг захворювання, особливо при органній дисфункції.

Адекватно реагуюча система гемостазу ґрунтується на точно збалансованій взаємодії тромбоцитів, судинної стінки, протизсідальної системи, фібринолізу. Водночас, у процесі гемостазу можна виділити дві основні ланки – плазмову і судинно-тромбоцитарну.

4.1 Плазмова ланка гемостазу у хворих на гострий панкреатит

Скринінгові тести для оцінки плазмової ланки гемостазу:

- АЧТЧ (активований частковий тромбопластиновий час);
- протромбіновий час (за Quick);

- тромбіновий час (ТЧ) і/або фібриноген.

Скринінгові тести на стан внутрішнього і зовнішнього каскаду активації протромбінази дозволяють виявляти порушення з боку факторів-субстратів, кофакторів, інгібіторів каскаду згортання, а також дію деяких аутоантитіл. Основним тестом на стан внутрішнього каскаду згортання плазми є АЧТЧ, на стан зовнішнього каскаду – ПЧ.

У хворих на легкий ГП АЧТЧ у всі дні спостереження не змінювався і знаходився у межах референтних показників норми (табл.4.1.1).

Таблиця 4.1.1 – Показники АЧТЧ (сек) (M ± SD) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	38,82±1,66	39,00±1,49	36,60±2,99 ^{♦△}	27,23±3,72 ^{*♦}
3-а доба		38,90±2,02	43,00±2,91 ^{#**△}	52,08±7,64 ^{#♦}
7-а доба		39,20±4,18	41,70±4,19 ^{#**△}	53,08±6,01 ^{#**♦}
14-а доба		38,22±5,49 (n=9)	45,50±2,55 ^{#△**♦}	53,08±8,71 ^{#**♦}

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем (p < 0,05).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою (p < 0,05).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою (p < 0,05).
4. ♦ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою (p < 0,05).
5. ♦ – істотність різниці порівняно з легким ГП (p < 0,05).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП (p < 0,05).

У пацієнтів із ГП середньої тяжкості при вихідному нормальному рівні спостерігалось подовження АЧТЧ на 10,77% у порівнянні з показниками контрольної групи на третю добу, а потім незначно скорочувалося на сьому (табл.4.1.1). Проте, на чотирнадцяту добу відзначено значне подовження АЧТЧ – на 17,21%, що, можливо, зумовлено другою фазою перебігу ГП – на

другому-третьому тижні захворювання є небезпека виникнення гнійно-септичних ускладнень.

При тяжкому перебігу ГП, навпаки, у хворих при госпіталізації відзначалося скорочення АЧТЧ – у середньому на 11,59 секунди, а потім різко подовжувалося, починаючи з третьої доби, утримуючись на сталих значеннях до кінця другого тижня – у середньому подовження порівняно з референтними значеннями здорових осіб на 13,26-14,26 секунди (табл.4.1.1). Таким чином, збільшення АЧТЧ при тяжкому ГП є сталим протягом двох тижнів від початку захворювання і достовірно не перевищує показники хворих із легким ГП і ГП середньої тяжкості на 3-14 добу лікування.

Отже, збільшення АЧТЧ у хворих на ГП середньої тяжкості і тяжкий ГП може вказувати на схильність до кровотечі: згортання крові триває довше звичайного, що часто говорить про недостатність одного з коагуляційних факторів або негативного впливу будь-якого інгібітору на здатність організму до тромбоутворення. Проте, при відсутності клінічних проявів підвищеної кровоточивості визначена пролонгація АЧТЧ може призвести до недооцінювання тромботичного ризику.

Водночас, показник АЧТЧ необхідно оцінювати сумісно з протромбіновим і тромбіновим часом для точнішої діагностики характеру змін у внутрішньому шляху гемостазу.

Протромбіновий час – широко використовуваний скринінговий тест для оцінки зовнішнього каскаду згортання плазми крові. ПЧ зазвичай використовується для визначення активності VII фактору, при скринінгу системи гемостазу, а також для кількісного визначення фібриногену в автоматичних коагулометрах. Результати визначення ПЧ можуть бути представлені в різній формі, зокрема, протромбінового індексу (ПІ). У цьому випадку результати тесту залежать від чутливості використовуваного тромбопластины.

У хворих на ГП, незалежно від тяжкості перебігу захворювання, відзначено зниження ПІ у всі терміни спостереження (табл.4.1.2). При цьому

при госпіталізації він був тотожний в усіх пацієнтів, а з третьої доби перебування в стаціонарі починалися вірогідні зміни. Значно зменшувався ПІ у хворих на ГП середньої тяжкості на 3-14 добу, зокрема на 3-7 день він був, зокрема, нижчим і за показники пацієнтів із тяжким перебігом ГП.

Таблиця 4.1.2 – Показники протромбінового індексу (%) ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	97,27±3.61	74,40±10,55*	70,30±12,42*	79,77±13,61*
3-а доба		78,20±4,59*	70,90±8,05* ^{♦△}	81,46±10,38*
7-а доба		77,90±2,13*	67,30±2,91* ^{♦△}	78,38±11,96*
14-а доба		86,88±8,87* ^{#△◇} (n=8)	65,80±2,57* [♦]	73,31±13,29* [♦]

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ♦ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

У хворих на легкий ГП відбувалося збільшення ПІ на другому тижні захворювання, з тенденцією до нормалізації. При аналізі ПІ в інші дні захворювання було визначено, що на 14-у добу ПІ вірогідно був низьким у групі хворих на ГП середньої тяжкості і тяжким ГП порівняно з показниками здорових осіб і хворих на легкий ГП (табл.4.1.2).

Водночас, ПЧ, виражений через МНВ – міжнародне нормалізоване відношення (INR – International Normalized Ratio), дозволяє порівнювати між

собою результати, отримані із застосуванням тромбопластину різної чутливості. Тому ми також вважали за доцільне визначати МНВ у хворих на ГП.

МНВ у хворих на легкий ГП був у межах нормальних величин і лише на другому тижні спостереження за середніми показниками незначно перевищувало норму – у 1,21 рази (табл.4.1.3).

Таблиця 4.1.3 – Показники міжнародного нормалізованого відношення ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	1,04±0,23	1,13±0,20	1,40±0,26 ^{♦*}	1,29±0,21 [*]
3-а доба		1,15±0,15	1,27±0,08 ^{*△}	1,61±0,32 ^{#♦*}
7-а доба		1,10±0,15 (n=9)	1,50±0,17 ^{△*♦}	1,63±0,22 ^{#*♦}
14-а доба		1,26±0,17 [*] (n=7)	1,58±0,16 ^{△*♦}	1,70±0,20 ^{#*♦}

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ♦ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

При тяжкому ГП МНВ було істотно вищим з першої доби госпіталізації і поступово зростало до другого тижня захворювання у пацієнтів з тяжким ГП. У той же час, у хворих на ГП середньої тяжкості МНВ знижувалося на третю добу – в 1,10 рази від вихідного рівня, а потім знову збільшувався до 14-ої доби – в 1,13 рази порівняно з першою добою (табл.4.1.3). При цьому на 7-у і 14-у добу не було істотної різниці при тяжкому ГП і ГП середньої тяжкості.

Таким чином, подовження АЧТЧ з паралельним зниженням ПІ (збільшенням МНВ) може бути ознакою дефіциту ІІ, V і X факторів згортання крові у хворих на тяжкий ГП і ГП середньої тяжкості.

Тромбіновий час (ТЧ) – його визначення є третім за значимістю базисним скринінговим тестом. Тест характеризує кінцевий етап процесу згортання – перетворення фібриногену в фібрин під дією тромбіну, на нього впливає концентрація фібриногену в плазмі і наявність продуктів деградації фібрину. Визначено, що у хворих на ГП ТЧ був істотно подовжений вже від початку госпіталізації при ГП середньої тяжкості і тяжкому ГП порівняно з показниками здорових осіб – у 1,60 і 1,92 рази, відповідно (табл.4.1.4). Збільшеним ТЧ утримувався у цих хворих протягом двох тижнів. У хворих же на легкий ГП ТЧ був достовірно зниженим на першу і 14-у добу госпіталізації, відповідно на 14,97% і 12,61% (табл.4.1.4). Протягом двох тижнів у хворих із тяжким ГП і ГП середньої тяжкості ТЧ суттєво перевищував показники пацієнтів із легким ГП.

Таблиця 4.1.4 – Тромбіновий час (сек) ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=15)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	33,87±2,61	28,80±5,14*	54,20±4,76* ^{♦△}	65,00±5,16* [♦]
3-а доба		31,90±4,70	71,80±6,56* ^{♦#}	71,85±6,52* ^{♦#}
7-а доба		30,20±4,83	71,20±6,27* ^{♦#}	70,61±11,06* [♦]
14-а доба		29,60±5,25 ^{△*}	70,70±6,57* ^{♦#}	65,54±10,23* [♦]

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ♦ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Виявлене подовження ТЧ у хворих на ГП може бути пов'язано з дисфібриногенемією, присутністю у крові продуктів деградації фібриногену/фібрину, активацією фібринолітичної системи крові. Скорочення ТЧ часто зумовлене гіперфібриногенемією. Це зумовлює подальші необхідні обстеження системи гемостазу.

Кількісне визначення фібриногену за методом Clauss А. є базисним тестом дослідження гемостазу. Утворення фібрину і його стабілізація є фінальним етапом формування тромбу, при якому розчинний фібриноген перетворюється на нерозчинний фібрин під дією тромбіну і XIII фактору.

При легкому ГП концентрація фібриногену протягом двох тижнів не відрізнялася від показників зорових осіб (табл.4.1.5), хоча і перевищувала початкову концентрацію при госпіталізації на другому тижні лікування.

Таблиця 4.1.5 – Концентрація фібриногену (г/л) ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	2,83±0.43	2,50±0,41	3,82±0,74*♦	4,12±0,97*♦
3-а доба		2,77±0,71	3,25±0,86 [△]	5,25±1,00**♦
7-а доба		3,32±0,92 [#]	2,75±1,29 [#]	4,05±2,46
14-а доба		2,97±0,49 [#]	2,79±0,68 ^{#△}	2,20±1,86 ^{#△♦*}

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ♦ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

У хворих на ГП середньої тяжкості вихідний високий рівень фібриногену нормалізувався вже на третю добу і знаходився в межах норми і в кінці другого тижня (табл.4.1.5). У хворих же на тяжкий ГП рівень фібриногену на початку госпіталізації був в середньому на 45,58% вищим за показники здорових осіб, утримувався високим перший тиждень, а в кінці другого – був достовірно нижчим за норму (табл.4.1.5), що може вказувати на небезпеку розвитку у цей період коагулопатичних кровотеч. На 14-у добу концентрація фібриногену у плазмі крові була істотно нижчою у хворих на тяжкий ГП порівняно із пацієнтами з легким ГП і ГП середньої тяжкості (табл.4.1.5).

Початковий високий рівень фібриногену у хворих на тяжкий ГП і ГП середньої тяжкості, можливо, грає захисну роль, оскільки фібриноген є джерелом фібринопептидів, які мають протизапальну активність, а також разом з іншими білками (церулоплазмін, сироватковий амілоїд А, альфа-1-антитрипсин, антагоніст рецептора ІЛ-1, гаптоглобін) фібриноген забезпечує поліпшений захист від вторгнення мікроорганізмів, обмежує пошкодження тканин, прискорює загоєння, сприяє швидкому поверненню до гомеостазу. Проте, це може бути і проявом гіперкоагуляційного стану.

При аналізі кореляційних зв'язків між показниками плазмової ланки гемостазу у хворих на ГП виявлено достовірну зворотну кореляційну залежність між АЧТЧ і концентрацією фібриногену ($R=-0,371987$, $p=0,002102$; $r=-0,327690$, $p=0,007234$), а також тривалістю ТЧ ($R=-0,583738$, $p<0,000001$; $r=-0,559228$, $p=0,000001$), пряму – між тривалістю ТЧ і рівнем фібриногену ($R=0,424562$, $p=0,000381$; $r=0,475124$, $p=0,000056$) (рис.4.1.1).

Враховуючи зміни показників плазмової ланки гемостазу у хворих на ГП, ми вважали доцільним визначити їх можливий зв'язок з тяжкістю перебігу ГП, стану хворого і ураження ПЗ за різними інтегральними шкалами, зокрема Ranson, APACHE II, BISAP, SOFA, Balthazar вже при надходженні в лікарню.

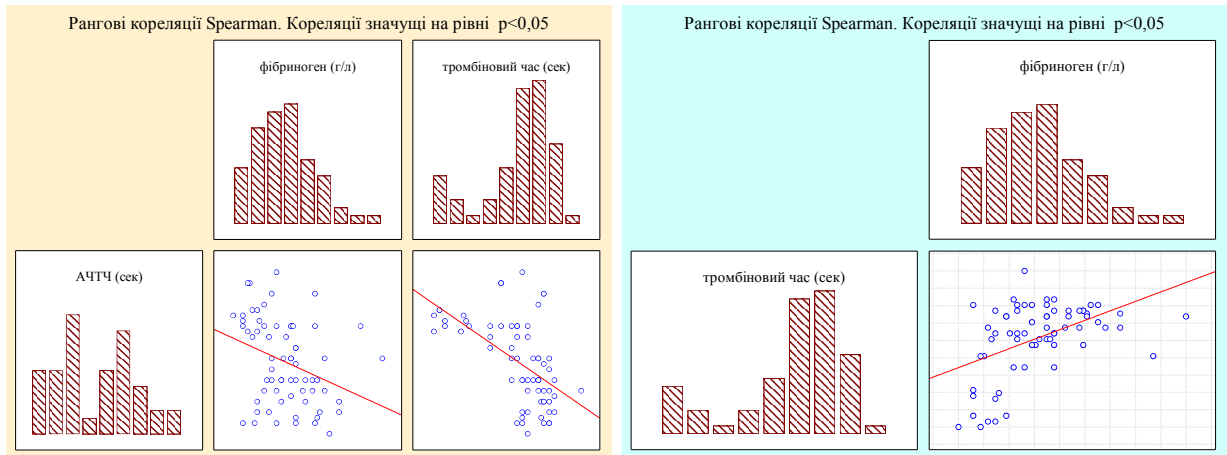


Рисунок 4.1.1 – Кореляційний зв’язок між тривалістю АЧТЧ і ТЧ, концентрацією фібриногену у хворих на ГП при надходженні в лікарню

З кількістю пунктів за шкалою Ranson спостерігався достовірний прямий кореляційний зв’язок рівня фібриногену у плазмі крові ($R=0,552255$, $p=0,000002$; $r=0,536146$, $p=0,000003$), тривалості ТЧ ($R=0,789641$, $p < 0,000001$; $r=0,814314$, $p < 0,000001$) і зворотний – тривалості АЧТЧ ($R=-0,664265$, $p < 0,000001$; $r=-0,656522$, $p < 0,000001$) (рис.4.1.2).

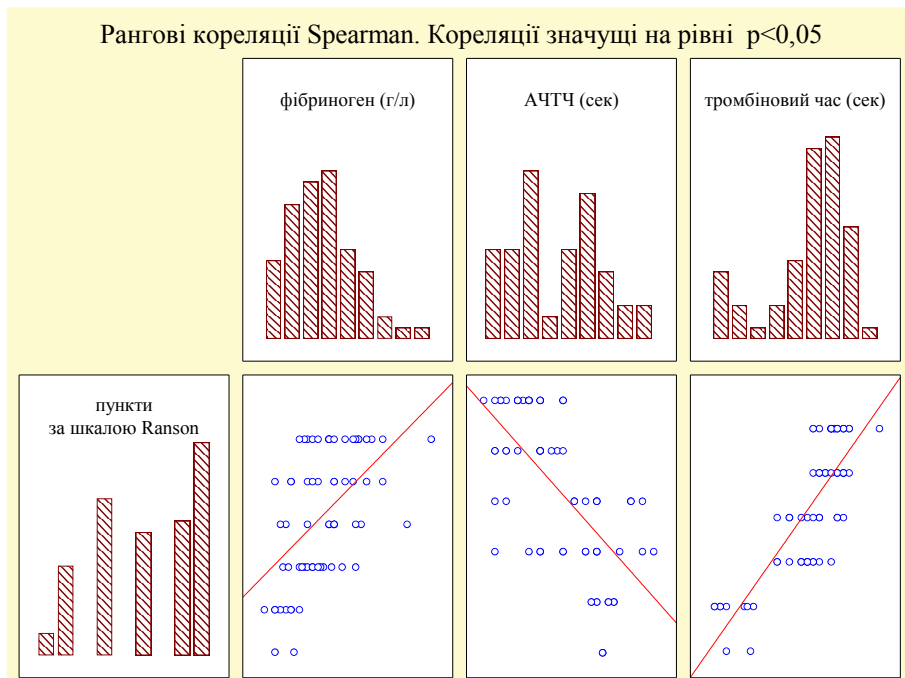


Рисунок 4.1.2 – Кореляційний зв’язок між тяжкістю захворювання за Ranson і концентрацією фібриногену, тривалістю АЧТЧ і ТЧ у хворих на ГП при надходженні в лікарню

З тяжкістю стану хворого за шкалою АРАСНЕ II спостерігався чіткий зворотний кореляційний взаємозв'язок тривалості АЧТЧ ($R=-0,575036$, $p<0,000001$; $r=-0,557755$, $p=0,000001$) і прямий – ТЧ ($R=0,868146$, $p<0,000001$; $r=0,914306$, $p<0,000001$), рівня фібриногену ($R=0,500857$, $p=0,000018$; $r=0,511040$, $p=0,000012$) (рис.4.1.3).

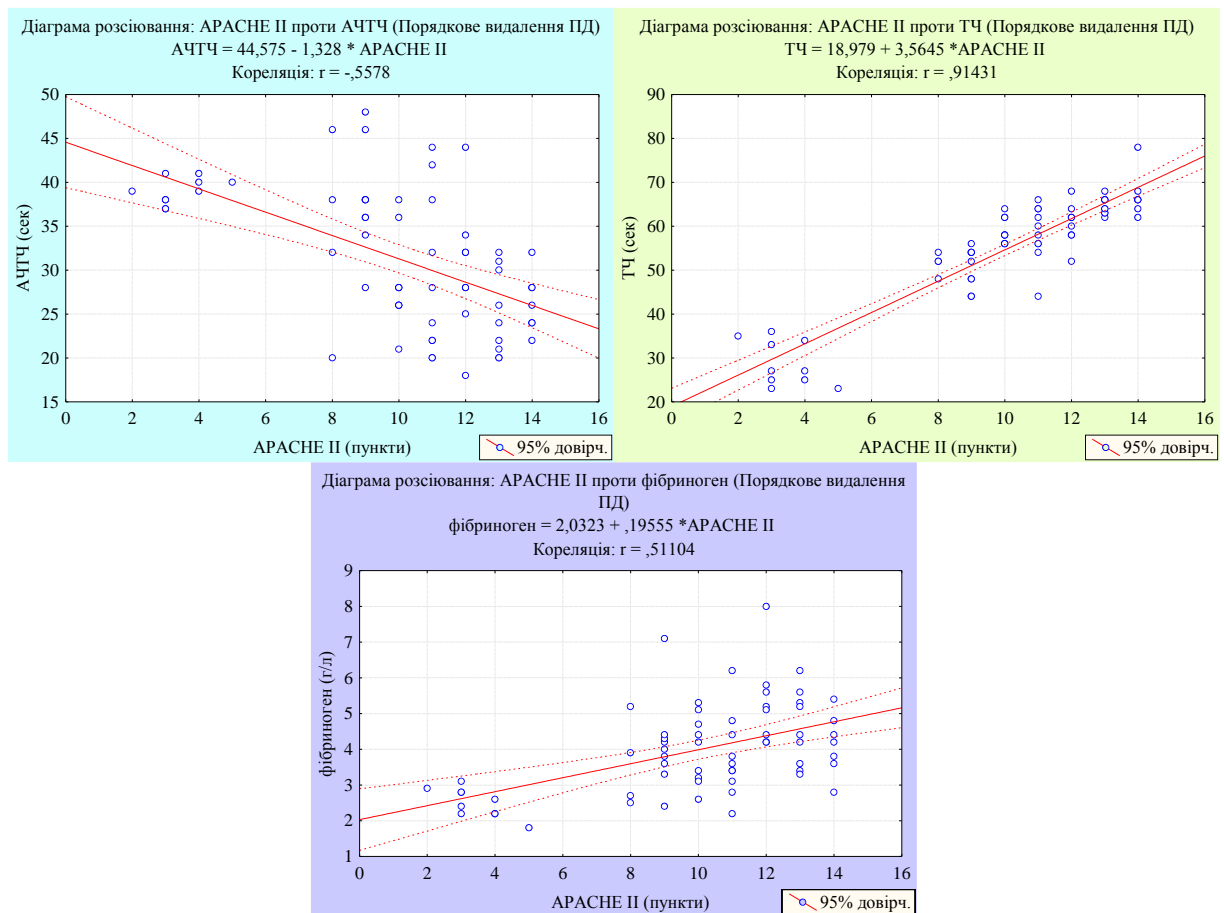


Рисунок 4.1.3 – Кореляційний зв'язок між тяжкістю стану пацієнта за АРАСНЕ II і тривалістю АЧТЧ, ТЧ, рівня фібриногену у хворих на ГП при надходженні в лікарню

Водночас, з тяжкістю перебігу ГП за кількістю пунктів за шкалою BISAP була визначена істотна пряма кореляція тривалості ТЧ ($R=0,579048$, $p<0,000001$; $r=0,608744$, $p<0,000001$) і зворотна – АЧТЧ ($R=-0,475395$, $p=0,000055$; $r=-0,452143$, $p=0,000138$) (рис.4.1.4).

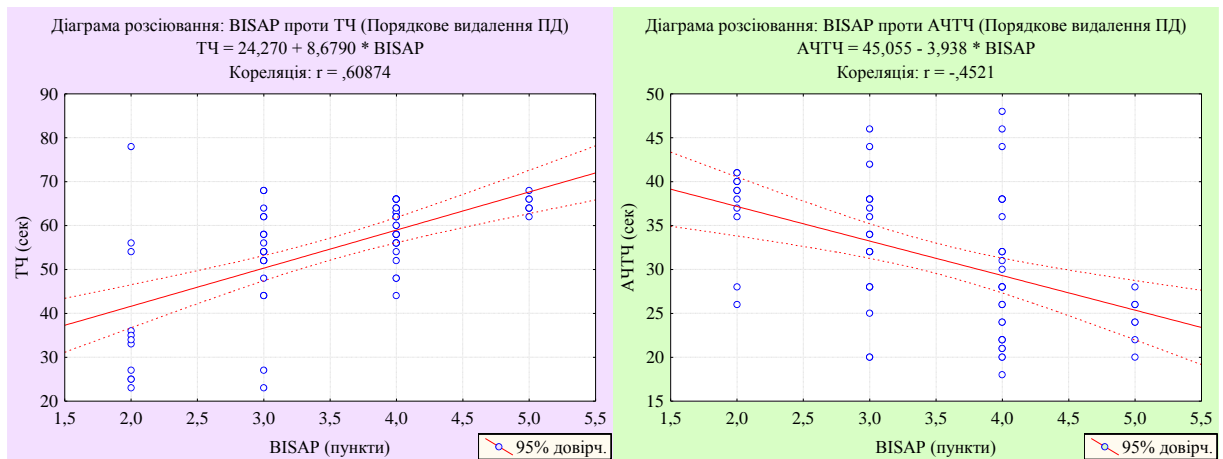


Рисунок 4.1.4 – Кореляційний зв'язок між тяжкістю захворювання за шкалою BISAP і тривалістю ТЧ, АЧТЧ у хворих на ГП при надходженні в лікарню

Тяжкість ураження ПЗ за шкалою Balthazar вірогідно зворотно корелювала з тривалістю АЧТЧ ($R=-0,523326$, $p=0,014912$; $r=-0,562574$, $p=0,007935$) і прямо – ТЧ ($R=0,559860$, $p=0,008309$; $r=0,579868$, $p=0,005863$) (рис.4.1.5)

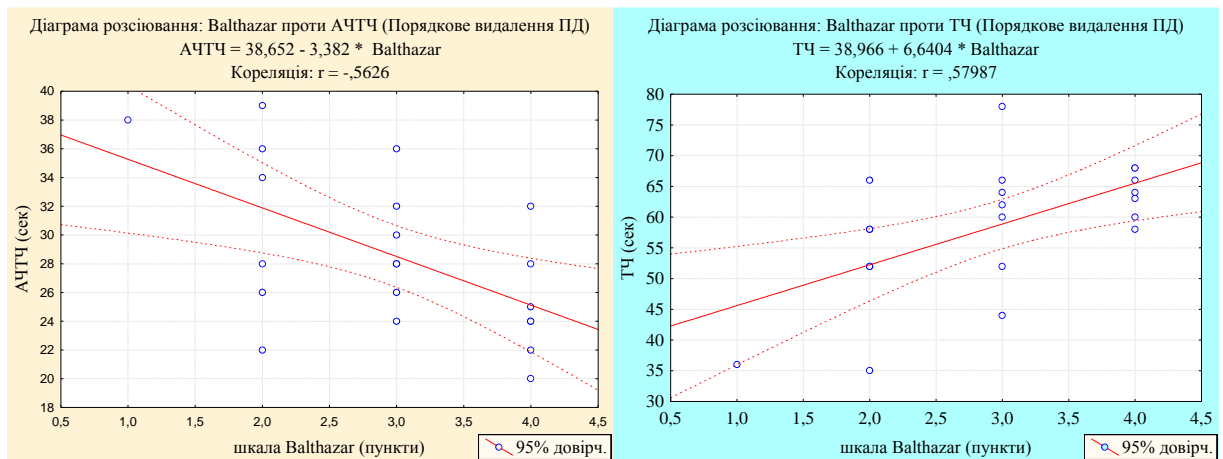


Рисунок 4.1.5 – Кореляційний зв'язок між тяжкістю ураження ПЗ за шкалою Balthazar і тривалістю АЧТЧ і ТЧ у хворих на ГП

Враховуючи, що порушення в гемостазі у хворих на ГП впливають на виникнення органної і поліорганної дисфункції, було визначено також кореляційний взаємозв'язок показників плазмової ланки гемостазу з

недостатністю окремих органів і систем, а також тяжкістю поліорганної дисфункції за шкалою SOFA.

Виникнення легеневої дисфункції у хворих на ГП чітко корелювало з підвищенням концентрації фібриногену в плазмі крові ($F=7,8707$, $p=0,00665$), скороченням АЧТЧ ($F=17,046$, $p=0,00011$) і подовженням ТЧ ($F=37,935$, $p<0,00001$) (рис.4.1.6)

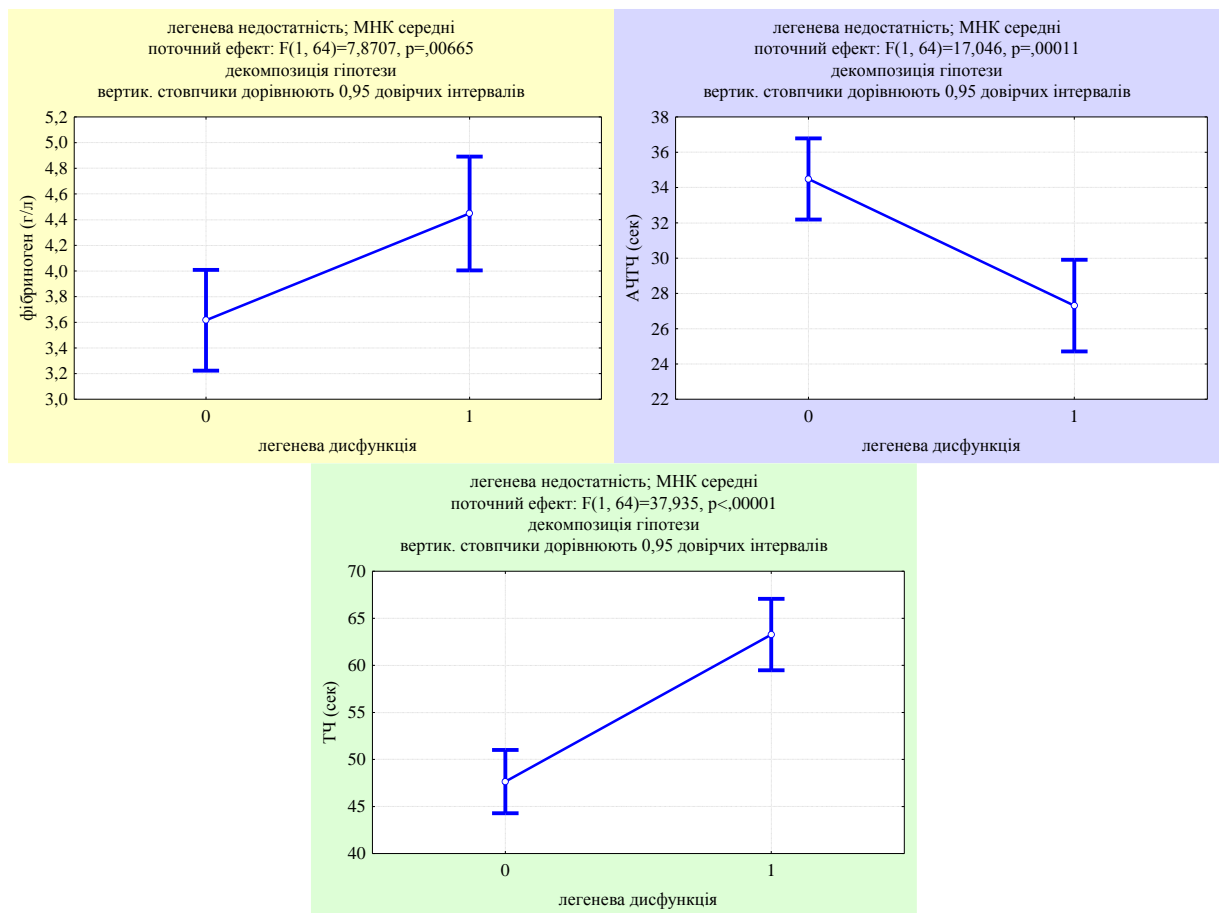


Рисунок 4.1.6 – Кореляційна залежність між легеневою дисфункцією і показниками плазмової ланки гемостазу у хворих на ГП

При серцево-судинній недостатності у хворих на ГП характерним було підвищення концентрації фібриногену у плазмі крові ($F=21,538$, $p=0,00002$), подовження ТЧ ($F=173,49$, $p<0,00001$), скорочення АЧТЧ ($F=13,484$, $p=0,00049$) і збільшення МНВ ($F=6,9472$, $p=0,01052$) (рис.4.1.7).

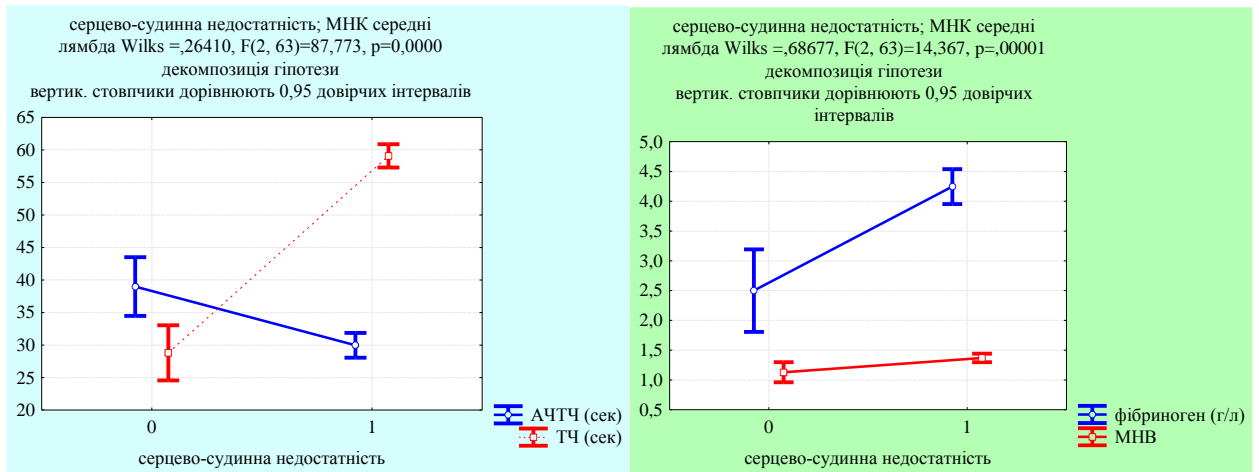


Рисунок 4.1.7 – Кореляційна залежність між серцево-судинною недостатністю і показниками плазмової ланки гемостазу у хворих на ГП

При виникненні ниркової дисфункції характерним було скорочення АЧТЧ ($F=25,227$, $p<0,00001$) і пролонгація ТЧ ($F=19,428$, $p=0,00004$), збільшення концентрації фібриногену ($F=4,6046$, $p=0,03568$) (рис.4.1.8). Водночас, визначалась істотна пряма кореляційна залежність між концентрацією креатиніну у сироватці крові і тривалістю ТЧ ($R=0,296007$, $p=0,015814$; $r=0,278745$, $p=0,022914$).

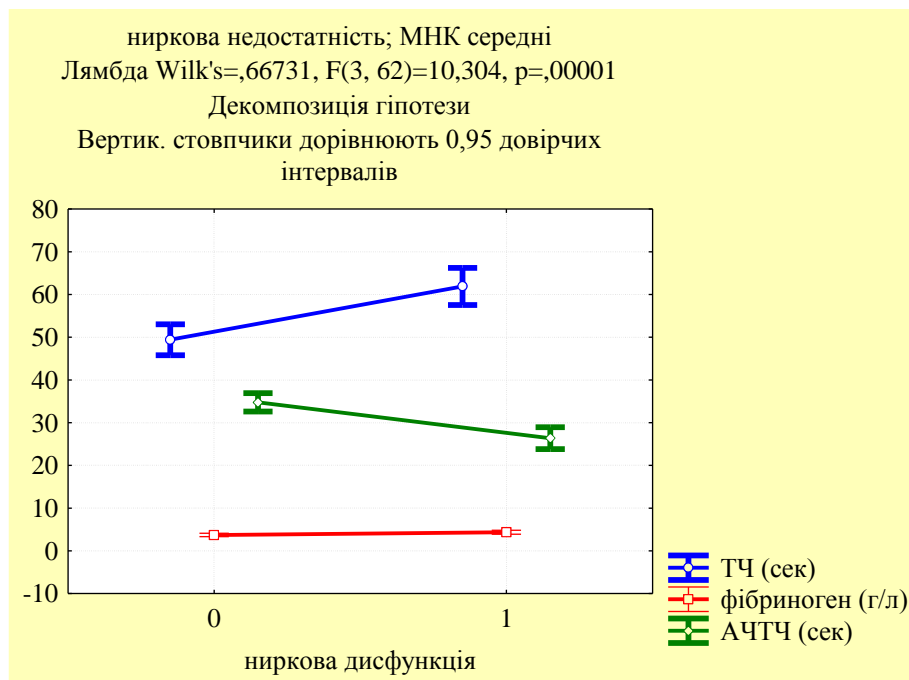


Рисунок 4.1.8 – Кореляційна залежність між нирковою дисфункцією і показниками плазмової ланки гемостазу у хворих на ГП

При метаболічній дисфункції, яка проявлялася в основному гіперглікемією, у хворих на ГП достовірно скорочувався АЧТЧ ($F=5,8830$, $p=0,01812$) і подовжувався ТЧ ($F=8,9490$, $p=0,00394$) (рис.4.1.9). Не визначено вірогідної кореляційної залежності з концентрацією глюкози.

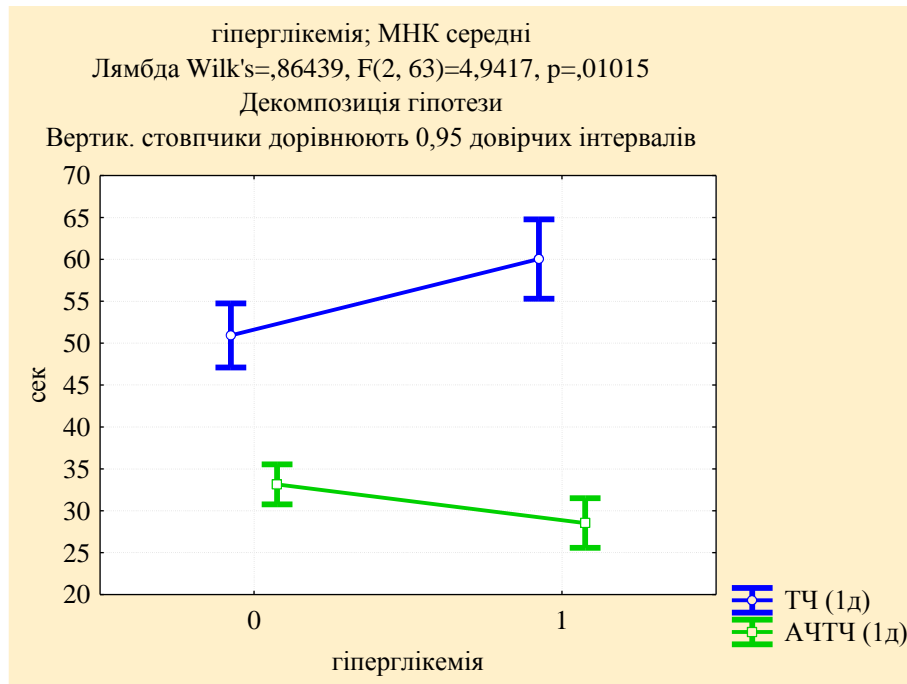


Рисунок 4.1.9 – Кореляційна залежність між метаболічною дисфункцією і показниками плазмової ланки гемостазу у хворих на ГП

Враховуючи результати змін плазмової ланки гемостазу при органній дисфункції, було також визначено, що поліорганна недостатність супроводжувалася підвищенням рівня фібриногену у плазмі крові ($F=7,4114$, $p=0,00834$), скороченням АЧТЧ ($F=16,267$, $p=0,00015$), подовженням ТЧ ($F=36,080$, $p<0,0001$).

Тяжкість органної і поліорганної дисфункції (за шкалою SOFA) у хворих на ГП істотно прямо корелювала з тривалістю ТЧ ($R=0,735665$, $p<0,000001$; $r=0,711389$, $p<0,000001$) і концентрацією фібриногену ($R=0,472885$, $p=0,000061$; $r=0,441625$, $p=0,000206$) у плазмі крові, і зворотно – з тривалістю АЧТЧ ($R=-0,658356$, $p<0,000001$; $r=-0,653409$, $p<0,000001$).

Процес згортання крові строго контролюється присутніми в плазмі і активованими в процесі згортання білками-інгібіторами, які обмежують вираженість протеолітичних реакцій і забезпечують захист від небажаного тромбоутворення. Головними інгібіторами факторів згортання крові є серпіни: антитромбін III (АТ III), гепариновий кофактор II, С1-інгібітор, інгібітор шляху ТФ типу Kunitz, α_2 -макроглобулін і система протеїну С. Основну частку інгібіторної (антикоагулянтної) активності плазми визначає АТ III.

4.2 Активність антитромбіну III у плазмі крові хворих на гострий панкреатит

Оскільки АТ III є основним природним інгібітором системи гемостазу і його кількісна або функціональна недостатність часто призводить до розвитку тромбозів, завдання моніторингу і контролю функціональної активності даного білка у хворих на ГП представляється вкрай важливою.

У хворих на ГП активність АТ III була знижена вже з перших днів перебування пацієнтів у лікувальному закладі, незалежно від важкості перебігу патологічного процесу. Причому характерною особливістю була незмінність цього показника протягом двох тижнів (табл.4.2). Водночас, потрібно зазначити, що зниження активності АТ III чітко корелювало з тяжкістю ГП, зокрема при легкому ГП – в 1,14 рази, ГП середньої тяжкості – в 1,38 рази, тяжкому ГП – 1,96 рази. Істотність різниці між групами хворих на ГП спостерігалися у всі терміни визначення АТ III.

Так як АТ III уповільнює дію кількох коагуляційних факторів, включаючи тромбін, а також фактори Ха, IXa і XIa, важливо оцінити його можливий кореляційний зв'язок з показниками плазмової ланки системи гемостазу, особливо в умовах визначеного дефіциту активності у хворих на ГП.

Таблиця 4.2 – Активність АТ III (%) ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	91,45±13,18	80,40±3,98*	66,50±2,88* [△]	46,69±7,50* [◆]
3-а доба		80,00±3,68*	62,50±4,01 ^{#*◆}	47,38±13,31* [◆]
7-а доба		80,10±4,68*	63,80±4,29* [△]	48,31±13,51* [◆]
14-а доба		80,00±4,55*	65,90±3,11* [△]	44,46±9,46* [◆]

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Виявлено істотний зворотний кореляційний зв'язок між активністю АТ III і концентрацією фібриногену в плазмі крові хворих на ГП ($R = -0,504517$, $p = 0,000016$; $r = -0,484513$, $p = 0,000038$), а також між активністю АТ III і тромбіновим часом ($R = -0,769760$, $p < 0,000001$; $r = -0,786697$, $p < 0,000001$) (рис.4.2.1). Паралельно визначено достовірну пряму кореляційну залежність між активністю АТ III і АЧГЧ ($R = 0,694604$, $p < 0,000001$; $r = 0,706123$, $p < 0,000001$) (рис.4.2.1).

Активність АТ III значуще знижувалася з наростанням тяжкості ГП (за шкалами Ranson – $R = -0,841234$, $p < 0,000001$; $r = -0,869858$, $p < 0,000001$; BISAP – $R = -0,634153$, $p < 0,000001$; $r = -0,6485$, $p = 0,012109$), стану хворого (за шкалою APACHE II – $R = -0,741609$, $p < 0,000001$; $r = -0,795253$, $p < 0,000001$) і ураження ПЗ (за шкалою Balthazar – $R = -0,554392$, $p = 0,009106$; $r = -0,685986$, $p = 0,000597$) (рис.4.2.2).

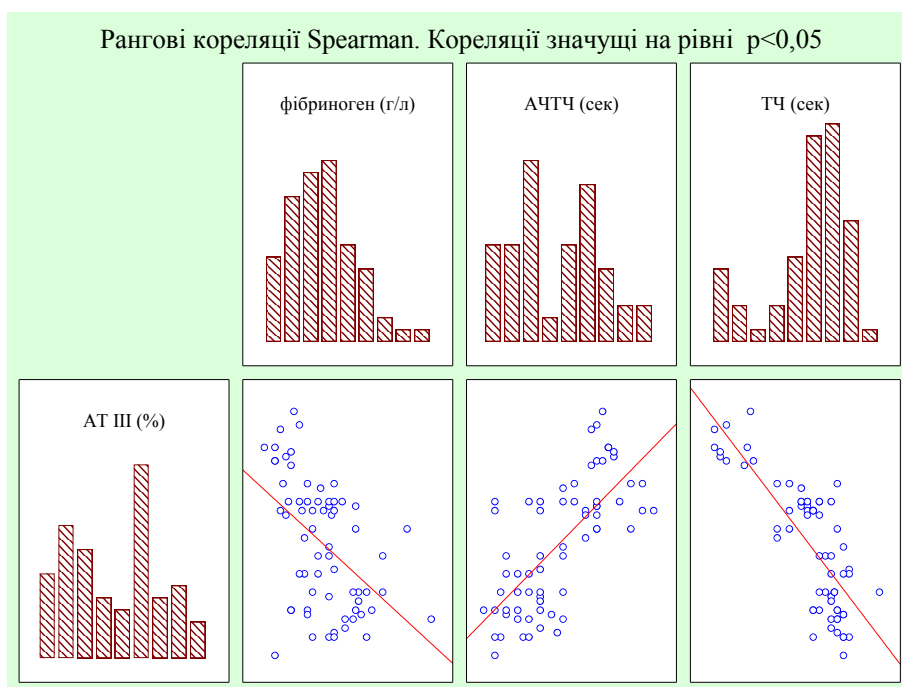


Рисунок 4.2.1 – Кореляційний зв'язок між активністю АТ III і концентрацією фібриногену, тривалістю АЧТЧ і ТЧ у хворих на ГП при надходженні в лікарню

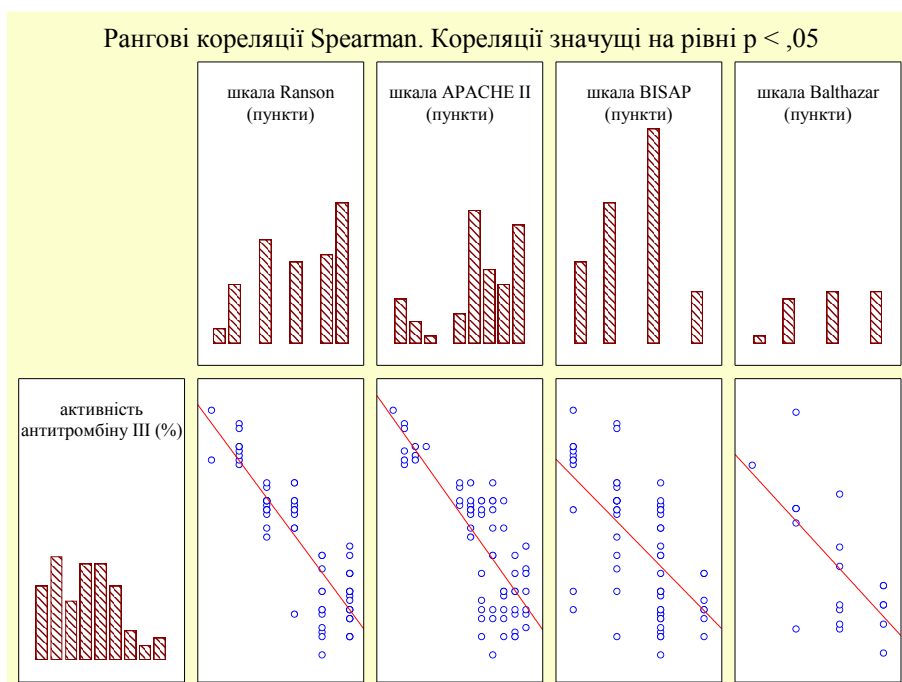


Рисунок 4.2.2 – Кореляційний зв'язок між активністю АТ III і тяжкістю перебігу ГП, стану хворого і ураження ПЗ

Водночас, активність АТ III чітко зменшувалася при виникненні легеневої ($F=40,992$, $p<0,00001$), серцево-судинної ($F=46,744$, $p<0,00001$), метаболічної ($F=8,2847$, $p=0,00543$), ниркової ($F=42,123$, $p<0,00001$) дисфункції, а отже і при поліорганній недостатності ($F=35,059$, $p<0,00001$).

Визначався чіткий зворотний кореляційний зв'язок між активністю АТ III у хворих на ГП і концентрацією у сироватці крові глюкози ($R=-0,290070$, $p=0,018149$; $r=-0,281064$, $p=0,022252$) і креатиніну ($R=-0,298906$, $p=0,014771$; $r=-0,324480$, $p=0,007859$).

Активність АТ III також істотно знижувалась з посиленням органної і поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA ($R=-0,828107$, $p<0,000001$; $r=-0,834846$, $p<0,000001$) (рис.4.2.3).

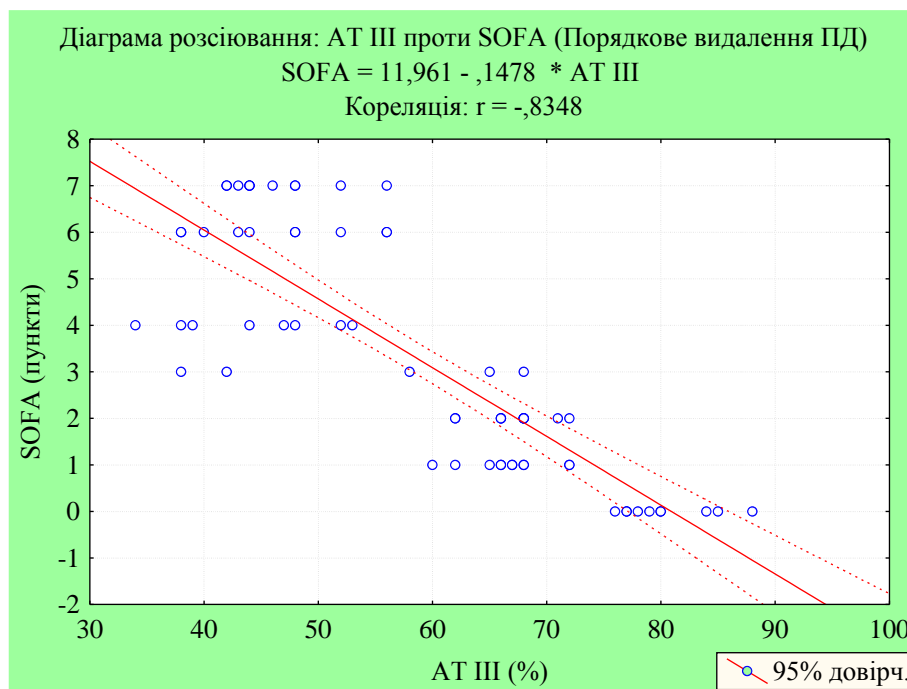


Рисунок 4.2.3 – Кореляційний зв'язок між активністю АТ III і тяжкістю органної і поліорганної дисфункції у хворих на ГП

Дефіцит АТ III – серйозний фактор ризику розвитку венозних і артерійних тромбозів. Антитромбін III також є інгібітором фібринолізу, що зумовлює необхідність дослідження і цієї системи.

4.3 XIIa-залежний фібриноліз у хворих на гострий панкреатит

Фібриновий згусток, що утворився в результаті згортання крові, у подальшому піддається лізису під впливом ферментів фібринолітичної системи крові, відбувається відновлення прохідності судин. Крім того, фібринолітична система контролює загоєння ран і виконує ряд інших важливих функцій.

Фібриноліз включає 4 компоненти:

- основний фермент – плазмін;
- плазміноген (неактивний попередник плазіну);
- активатори плазміногену;
- інгібітори плазміногену.

Активація плазміногену може відбуватися за зовнішнім і внутрішнім механізмом. Основним активатором зовнішнього механізму є ТАП, що синтезується в ендотеліальних клітинах, і урокіназа. Внутрішня активація здійснюється переважно комплексом фактора XIIa з калікреїном (так званий XIIa-залежний фібриноліз).

У всіх хворих на ГП виявлено значне пригнічення фібринолізу – збільшення часу лізису еуглобулінових згустків (табл.4.3). У хворих на легкий ГП час XIIa-залежного фібринолізу практично не змінювався протягом усього періоду спостереження в лікарні і перевищував показники здорових осіб у середньому в 11,89-12,78 рази. У пацієнтів з тяжким ГП і ГП середньої тяжкості також не відмічалось суттєвих змін протягом двох тижнів лікування, час лізису еуглобулінових згустків був майже подібним, проте істотно перевищував показники норми – у 17,80-18,85 і 18,80-21,51 рази, відповідно, і значення хворих на легкий ГП (табл.4.3).

Оскільки час XIIa-залежного фібринолізу значно збільшується при гіперфібриногенемії, яка спостерігалася у хворих на ГП, було вчислено можливу кореляцію між цими показниками. Відзначено істотне зростання часом лізису еуглобулінових згустків зі збільшенням концентрації фібриногену у плазмі крові хворих на ГП ($R=0,449284$, $p=0,000154$;

$r=0,518972$, $p=0,000008$) (рис.4.3.1). Водночас, виявлено достовірну пряму залежність між часом XIIa-залежного фібринолізу і тромбіновим часом ($R=0,319787$, $p=0,008859$; $r=0,640282$, $p<0,000001$), зворотну – з активністю АТ III ($R=-0,269538$, $p=0,028628$; $r=-0,439344$, $p=0,000224$) (рис.4.3.1).

Таблиця 4.3 – Час XIIa-залежного фібринолізу (хв) ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	10,64±4,34	126,50±12,72*	228,90±18,40* [△]	200,54±30,14* [◇]
3-а доба		134,00±7,87*	218,90±20,32* [◇]	196,85±30,26* [◇]
7-а доба		136,00±8,79*	200,90±49,79* [◇]	189,38±29,37* [◇]
14-а доба		135,40±11,30*	218,20±46,90* ^{△◇}	196,85±24,22* [◇]

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Час лізису еуглобулінових згустків істотно прямо корелював з тяжкістю перебігу ГП, визначеного за шкалою BISAP ($R=0,370595$, $p=0,002191$; $r=0,515601$, $p=0,000009$). Так як значне подовження фібринолізу підтримує тромбоутворення, це може сприяти мікроциркуляційним порушенням у різних органах і тим самим виникненню органної дисфункції. Час XIIa-залежного фібринолізу вірогідно подовжувався при виникненні серцево-судинної ($F=117,49$, $p<0,00001$) і поліорганної недостатності ($F=5,4733$, $p=0,02244$) (рис.4.3.2).

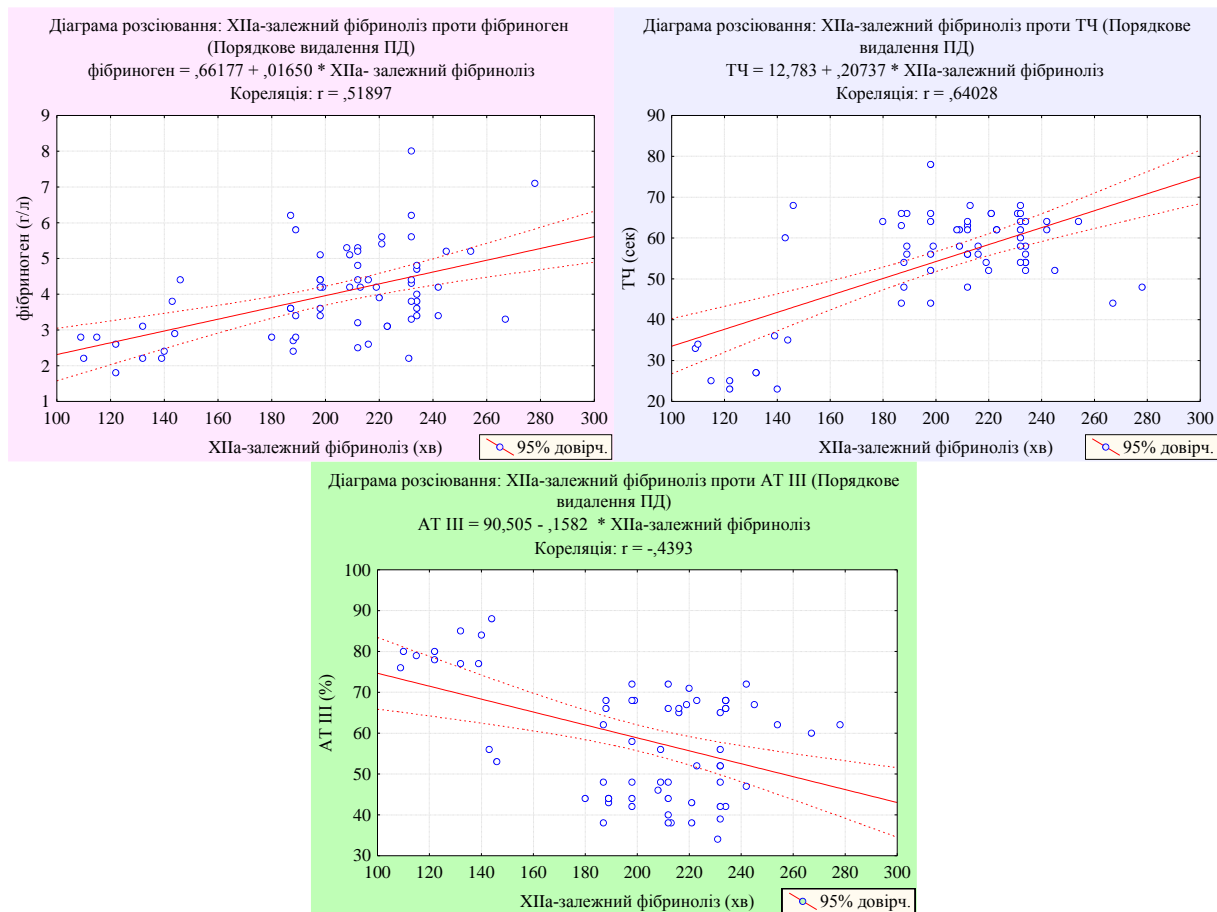


Рисунок 4.3.1 – Кореляційний зв'язок між часом ХПа-залежного фібринолізу і концентрацією фібриногену, тривалістю ТЧ і активністю АТ III у плазмі крові хворих на ГП

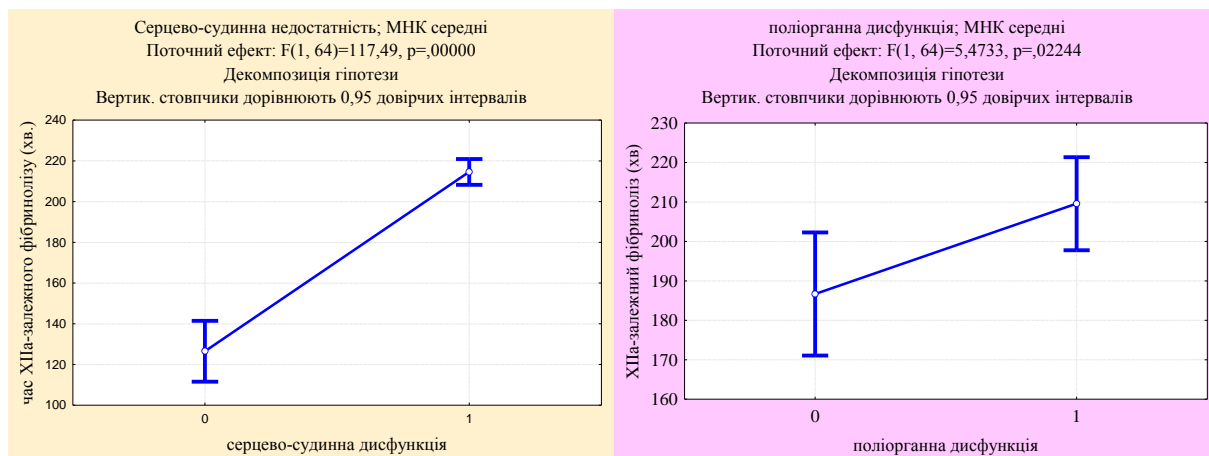


Рисунок 4.3.2 – Кореляційний зв'язок між часом ХПа-залежного фібринолізу і органною дисфункцією у хворих на ГП

Фібриноліз також істотно пригнічувався з посиленням органної і поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA ($r=0,276537$, $p=0,024595$).

Зміни у плазмовій ланці гемостазу, природних антикоагулянтах, системі фібринолізу у хворих на ГП можуть бути пов'язані з присутністю у плазмі крові продуктів деградації фібриногену/фібрину, які є одночасно маркерами активування згортання крові. Тому ми досліджували розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) і D-димери.

4.4 Маркери активування згортання крові у хворих на гострий панкреатит

Розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) представляють собою високомолекулярні комплекси фібрину з фібриногеном, а також продуктами його розпаду, виникнення яких характерно для активування системи згортання крові. Досить часто вони являють собою перехідні форми між фібрином і фібриногеном.

Мономерні фібрину утворюються, коли тромбін розщеплює один або обидва А або В пептиди фібриногену. На ранніх стадіях тромбозу мономерні фібрину досягають стабільності в плазмі шляхом формування розчинних комплексів із фібриногеном і продуктами розпаду фібриногену. Коли процес тромбозу триває, більше мономерів фібрину утворюється і формується більше комплексів. Граничної концентрації в кінцевому рахунку досягається створенням полімерів фібрину, які взаємодіють із фактором XIII з утворенням стабільних згустків. РФМК включають у себе розчинний фібрин і складаються з однієї молекули мономера фібрину і двох молекул фібриногену, продуктів деградації фібрину і фібриногену.

Оскільки РФМК можна виявити до появи власне „згустку”, вони можуть бути використані в якості маркера ризику тромбоутворення.

У всіх обстежених хворих на ГП концентрація РФМК у плазмі крові була значно підвищена. У пацієнтів з легким ГП вона з моменту

госпіталізації перевищувала референтні показники норми в середньому у 2,59 рази, поступово зростала до 7-ої доби і поверталась до початкового рівня до кінця другого тижня (табл.4.4.1). При ГП середньої тяжкості рівень РФМК у плазмі крові при госпіталізації був близьким до концентрації у хворих на легкий ГП, потім поступово істотно підвищувався до сьомої доби і перевищував початковий рівень в 1,36 рази, на 14 добу знижувався майже до показників пацієнтів з легким ГП (табл.4.4.1).

Таблиця 4.4.1 – Концентрація розчинних фібрин-мономерних комплексів (мг/л) ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	32,09±4,61	83,20±24,31*	98,60±15,52* [△]	167,69±27,20* [◇]
3-а доба		91,70±7,47*	119,60±11,69 ^{#*◇△}	166,08±43,18* [◇]
7-а доба		119,60±21,99 ^{#△*}	134,30±5,36 ^{#△*}	157,30±36,30* [◇]
14-а доба		101,70±26,60*	120,70±7,54 ^{#◇*△}	161,08±38,01* [◇]

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

На противагу цим двом групам хворих на ГП концентрація РФМК у пацієнтів з тяжким ГП від моменту надходження в лікарню була найвищою і залишалася сталою до кінця другого тижня (табл.4.4.1).

Кількість РФМК у крові хворих на ГП збільшувалася паралельно зі зростанням концентрації фібриногену ($R=0,469265$, $p=0,00007$; $r=0,444766$,

$p=0,000183$) (рис.4.4.1). Крім того, РКМФ могли бути причиною вкорочення АЧТЧ ($R=-0,594704$, $p<0,000001$; $r=-0,627956$, $p<0,000001$), пролонгації ТЧ ($R=0,644424$, $p<0,000001$; $r=0,615562$, $p<0,000001$) і зниження активності АТ ІІІ ($R=-0,785982$, $p<0,000001$; $r=-0,826640$, $p<0,000001$) (рис.4.4.1).

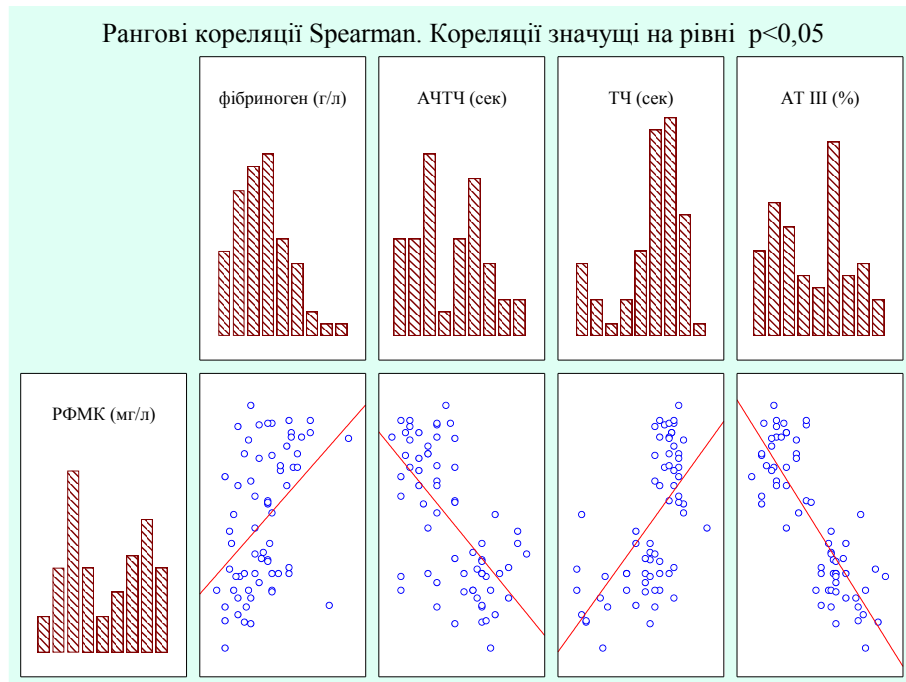


Рисунок 4.4.1 – Кореляційний зв'язок між концентрацією РФМК і деякими показниками гемостазу у хворих на ГП

Водночас потрібно зазначити, що з третьої доби лікування у хворих на ГП підвищення концентрації РФМК призводило до подовження АЧТЧ ($R=0,744593$, $p=0,000001$; $r=0,604633$, $p=0,000194$) (рис.4.4.2).

Концентрація РФМК вірогідно прямо корелювала з тяжкістю перебігу ГП, визначеного за шкалами Ranson ($R=0,795653$, $p<0,000001$; $r=0,773178$, $p=0,000040$) і BISAP ($R=0,627965$, $p<0,000001$; $r=0,654712$, $p=0,001279$), тяжкістю стану хворих за шкалою APACHE II ($R=0,623566$, $p<0,0000001$; $r=0,627116$, $p<0,000001$) і ступенем ушкодження ПЗ за критеріями Balthazar ($R=0,643098$, $p=0,001663$; $r=0,687922$, $p=0,000567$) (рис.4.4.3).

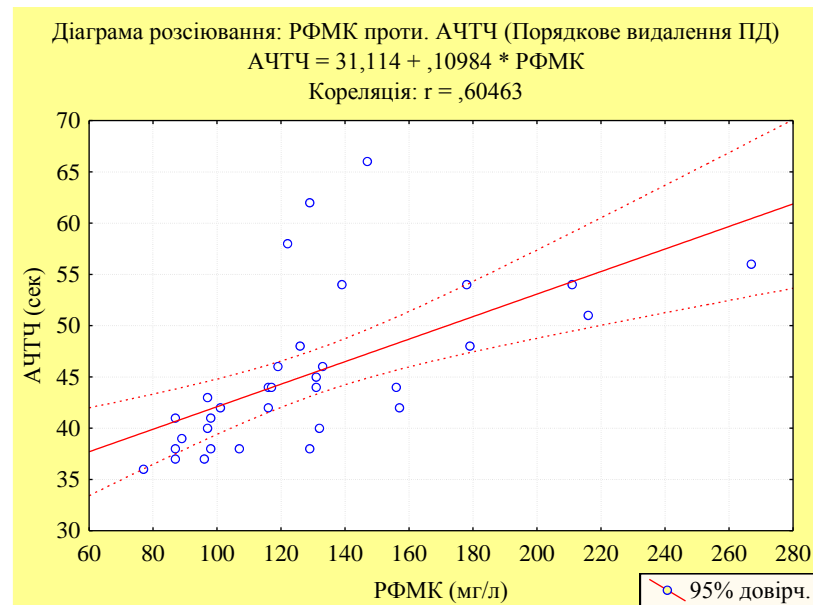


Рисунок 4.4.2 – Кореляційний зв'язок між концентрацією РФМК і тривалістю АЧТЧ у хворих на ГП (третя доба госпіталізації)

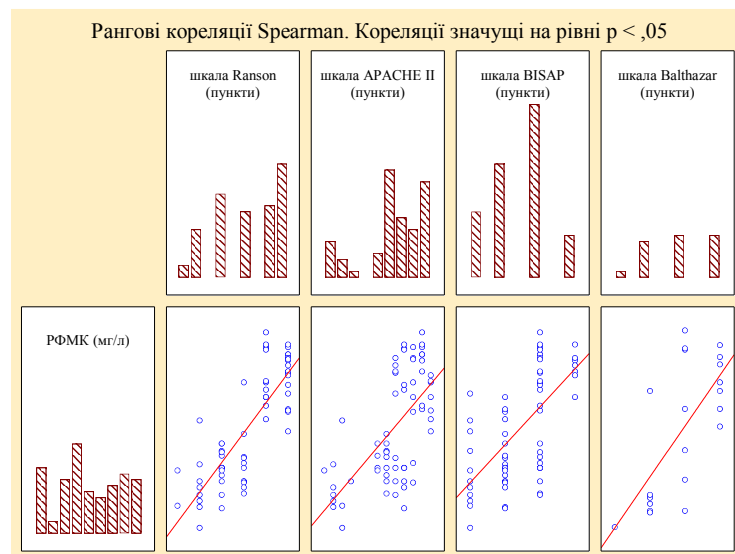


Рисунок 4.4.3 – Кореляційний зв'язок між концентрацією РФМК і тяжкістю перебігу ГП, стану хворих і ураження ПЗ.

Підвищений постійний рівень РФМК підтверджує наявність внутрішньосудинного фібрину або мікротромбоутворення у хворих на ГП, сприяючи органній дисфункції в цих пацієнтів.

Концентрація РФМК вірогідно збільшувалася при виникненні респіраторної ($F=46,641$, $p<0,00001$), серцево-судинної ($F=17,370$, $p=0,00009$),

ниркової ($F=34,015$, $p<0,00001$), метаболічної ($F=8,4380$, $p=0,00504$) дисфункції, а отже і при поліорганній недостатності ($F=31,492$, $p=0,00009$).

Визначено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між кількістю РФМК і концентрацією креатину ($R=0,290750$, $p=0,017868$; $r=0,345143$, $p=0,004538$) і глюкози ($R=0,297486$, $p=0,015274$; $r=0,297461$, $p=0,015283$) в сироватці крові хворих на ГП.

Кількість РФМК у крові хворих на ГП також значно зростала з посиленням органної і поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA ($R=0,800630$, $p<0,000001$; $r=0,821752$, $p<0,000001$).

Іншим маркером активування згортання крові є D-димери. D-димери – специфічні продукти деградації фібрину, що входять до складу тромбу. Вони утворюються в процесі лізису згустку крові під впливом плазміну і деяких неспецифічних фібринолітиків. Концентрація D-димерів у сироватці пропорційна активності фібринолізу та кількості фібрину, що лізується. Цей тест дозволяє судити про інтенсивність процесів утворення і руйнування фібринових згустків.

D-димери і РФМК розрізняються за своєю клінічної значущістю. РФМК відображає дуже ранню стадію тромбоутворення, у той час як D-димери відображають вторинний фібриноліз після утворення згустку.

У всіх хворих на ГП від початку госпіталізації відзначено збільшення рівня D-димерів у плазмі крові. У хворих на легкий ГП початкова концентрація D-димерів перевищувала показники здорових осіб у середньому в 38,39 рази і практично залишалася на одному рівні протягом двох тижнів (табл.4.4.2). Водночас у пацієнтів із ГП середньої тяжкості рівень D-димерів достовірно перевищував концентрацію норми і хворих на легкий ГП, поступово вірогідно зростаючи до чотирнадцятої доби (табл.4.4.2, рис.4.4.4). Найвища кількість D-димерів була визначена при тяжкому ГП, що значно перевищувала показники інших груп хворих на ГП і була практично однаковою протягом двох тижнів (табл.4.4.2).

Таблиця 4.4.2 – Концентрація D-димерів (нг/мл) ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	90,55±50,37	3476,30±718,68*	5612,10±337,67* [◇]	10849,00±4251,17* [◆]
3-а доба		3644,50±376,39*	5960,50±485,87* [◇]	10486,62±5131,49* [◆]
7-а доба		4153,80±250,90 [△] *	6425,00±605,81 [#] * [◇]	11148,77±4101,20* [◆]
14-а доба		3341,69±1529,39*	6839,90±649,13 ^{#△} * [◇]	11183,63±5142,50* [◆]

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. ◻ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

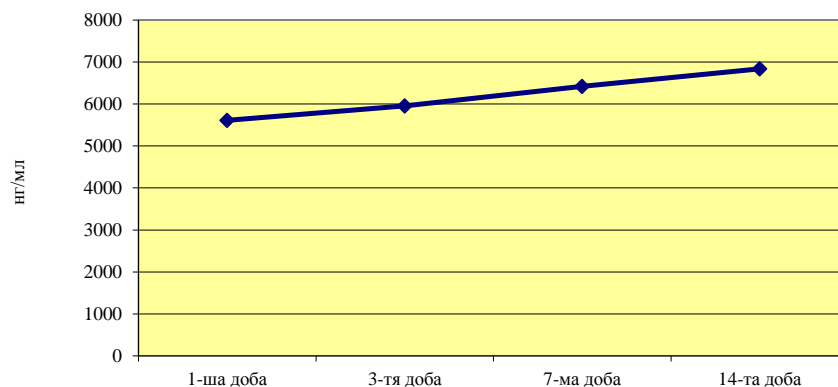


Рисунок 4.4.4 – Динаміка концентрації D-димерів у плазмі крові хворих на ГП середньої тяжкості

Враховуючи зв'язок D-димерів з іншими показниками гемостазу, були визначені можливі кореляційні зв'язки між ними. Концентрація D-димерів істотно прямо корелювала вже від часу госпіталізації з концентрацією фібриногену ($R=0,449436$, $p=0,000153$; $r=0,374185$, $p=0,001968$), подовженням

ТЧ ($R=0,708858$, $p<0,000001$; $r=0,624667$, $p<0,000001$) і ХІа-залежного фібринолізу ($R=0,269441$, $p=0,028687$; $r=0,347083$, $p=0,004301$), рівнем РМФК ($R=0,791677$, $p<0,000001$; $r=0,801500$, $p<0,000001$), зворотно з активністю АТІІІ ($R=-0,802771$, $p<0,000001$; $r=-0,787295$, $p<0,000001$) і тривалістю АЧТЧ ($R=-0,633755$, $p<0,000001$; $r=-0,602139$, $p<0,000001$). Проте, також з третьої доби лікування збільшення рівня D-димерів призводило до подовження АЧТЧ ($R=0,575178$, $p=0,000463$; $r=0,457044$, $p=0,007497$).

Гіперкоагуляційні процеси у хворих на ГП активуються з наростанням тяжкості патологічного процесу і стану хворого. Концентрація D-димерів вірогідно прямо корелювала з тяжкістю перебігу ГП, визначеного за шкалами Ranson ($R=0,804191$, $p<0,000001$; $r=0,745323$, $p=0,000106$) і BISAP ($R=0,553220$, $p=0,000001$; $r=0,524213$, $p=0,014712$), тяжкістю стану хворих за шкалою APACHE II ($R=0,722696$, $p<0,000001$; $r=0,675254$, $p<0,000001$) і ступенем ушкодження ПЗ за критеріями Balthazar ($R=0,618093$, $p=0,002825$; $r=0,667928$, $p=0,000937$) (рис.4.4.5).

Тяжкість стану хворих на ГП в багатьох випадках зумовлена розвитком вже у перші дні захворювання органної і поліорганної дисфункції на тлі, як правило, некротичного панкреатиту. Одним з чинників виникнення органної недостатності є мікроциркуляційні порушення з мікротромбоутворенням. Тому D-димери можуть також бути маркером ураження відділених органів у хворих на ГП.

Концентрація D-димерів у крові хворих на ГП також значно зростала з посиленням органної і поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA ($R=0,796963$, $p<0,000001$; $r=0,732322$, $p<0,000001$).

Зокрема, концентрація D-димерів вірогідно збільшувалася при виникненні легеневої ($F=24,272$, $p=0,00001$), серцево-судинної ($F=20,339$, $p=0,00003$), ниркової ($F=28,456$, $p<0,00001$), метаболічної ($F=6,0297$, $p=0,01679$) дисфункції, що відображалось у поліорганній недостатності ($F=24,789$, $p=0,00001$) (рис.4.4.6).

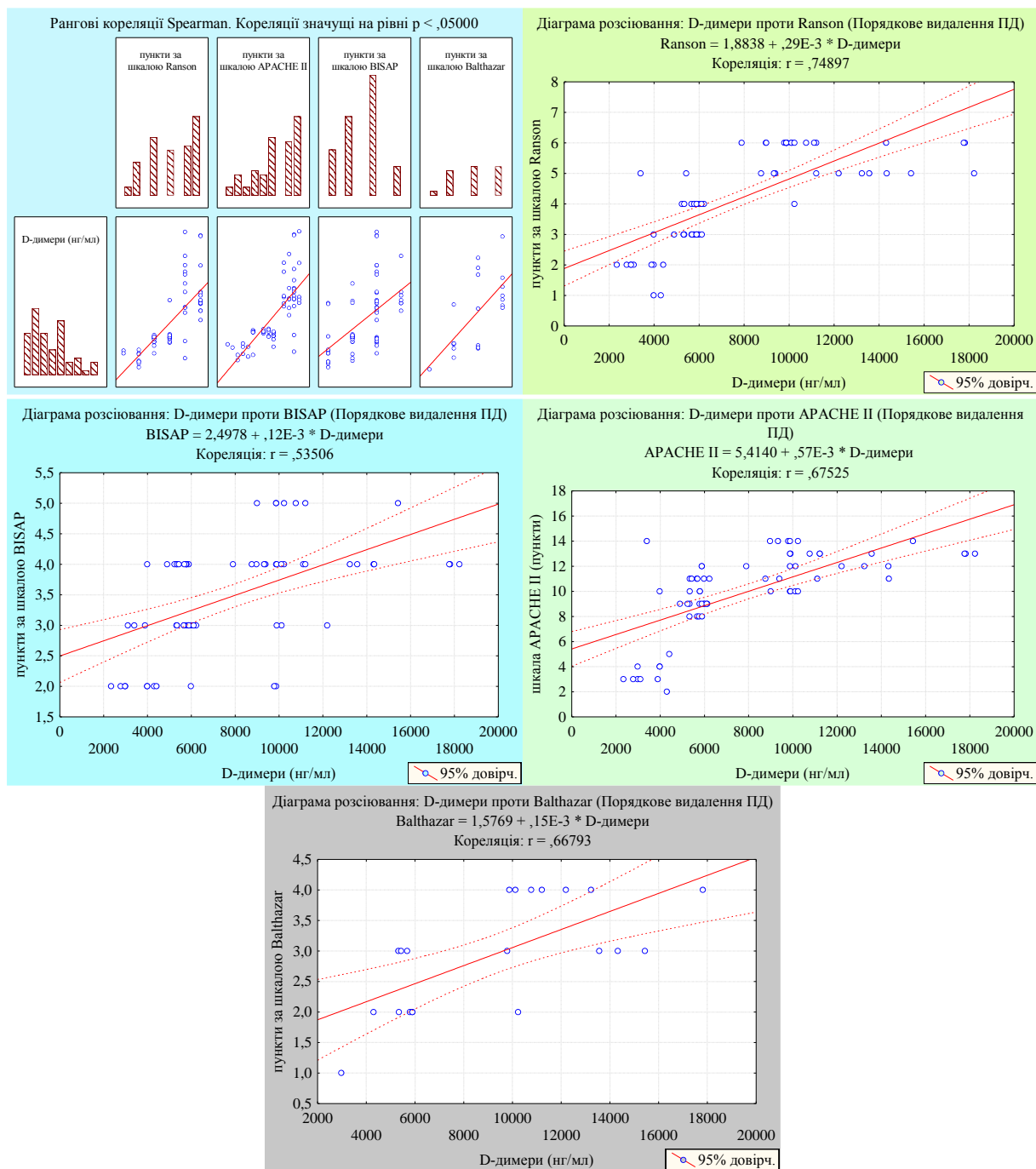


Рисунок 4.4.5 – Кореляційний зв'язок між концентрацією D-димерів і тяжкістю перебігу ГП, стану хворих і ураження ПЗ.

При цьому, збільшення рівня D-димерів достовірно прямо корелювало з концентрацією креатиніну у сироватці крові ($R=0,321619$, $p=0,008456$).

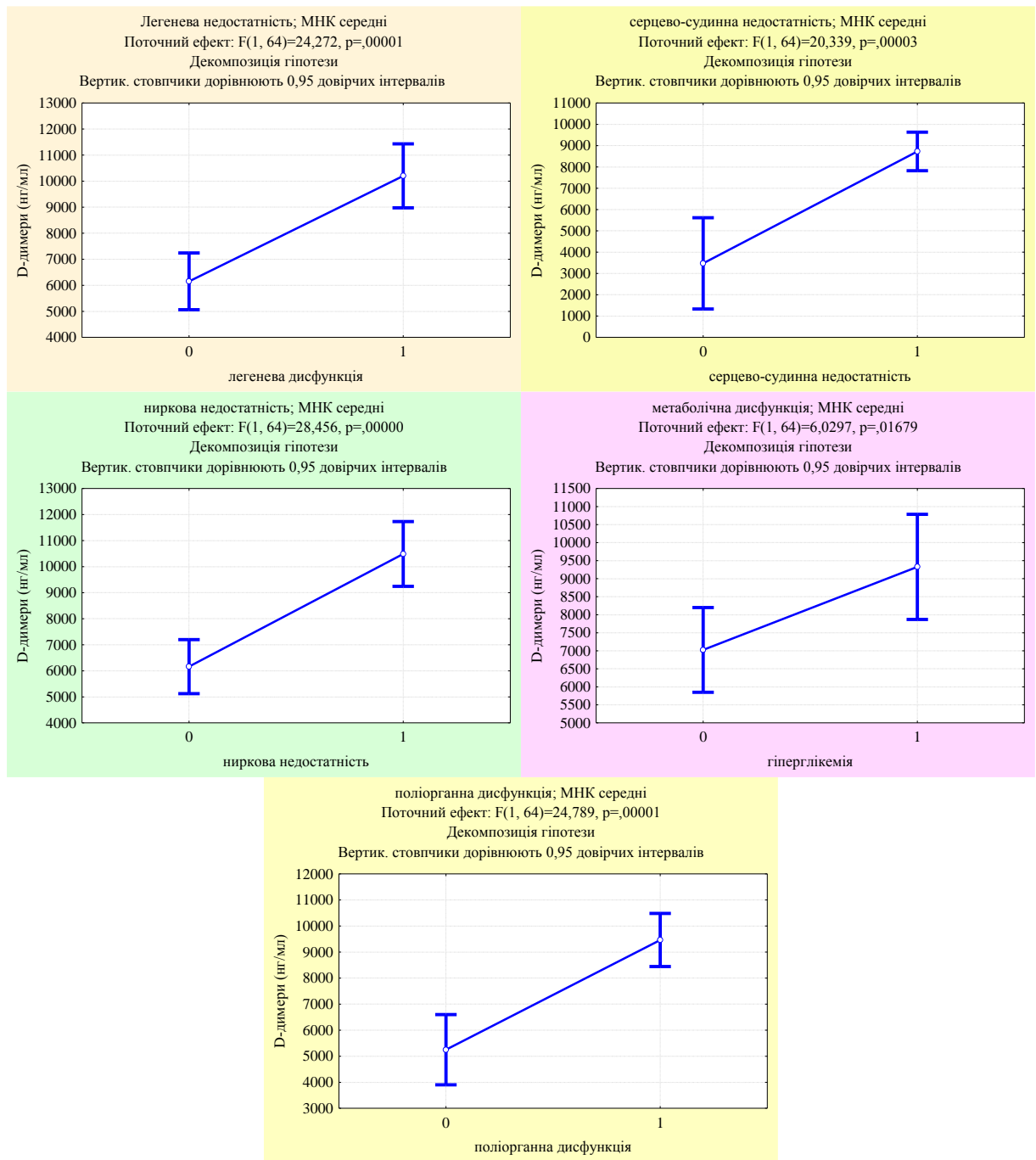


Рисунок 4.4.6 – Кореляційний зв'язок між концентрацією D-димерів і органною дисфункцією у хворих на ГП

Отже, зміни у гемостазі у хворих на ГП є одним з чинників тяжкості перебігу захворювання, що зумовлене мікроциркуляційними порушеннями на тлі мікротромбоутворення з наступним виникненням органної дисфункції.

Проте, важливу роль у цих змінах може також грати судинно-тромбоцитарний компонент гемостазу.

4.5 Деякі компоненти судинно-тромбоцитарного гемостазу у хворих на гострий панкреатит

Тромбоцити приймають також активну участь у розвитку артерійного та венозного тромбозу. Тому необхідна своєчасна діагностика підвищеної внутрішньосудинної активації.

Морфофункціональний стан тромбоцитів у кровотоці вивчався з допомогою методу морфологічної оцінки підвищеної внутрішньосудинної активації тромбоцитів. В основі цього методу лежить негайна фіксація венозної крові розчином глутаральдегіду з подальшим дослідженням кров'яних пластинок під фазовоконтрастним мікроскопом. Цей метод дозволяє зберігати внутрішньосудинну морфологію тромбоцитів і відображає їх функціональний стан у кровотоці.

У судинному руслі при відсутності патологічних активуючих впливів переважна більшість тромбоцитів інтактна і має характерну дискоїдну форму і практично гладку поверхню. При впливі факторів активації відбувається зміна форми тромбоцитів, що відображує процеси їх внутрішньої ультраструктурної і біохімічної перебудови. При цьому розвивається типова послідовність змін: від форми інтактного тромбоцита – дискоцита до активованих клітин – дискоехіноциту, тобто дискоциту, в якого на поверхні з'являються відростки, далі до сфероциту, який має форму кулі, і сфероехіноциту, в якого не тільки форма стає сферичною, а й зростає число відростків.

Метод морфофункціональної оцінки підвищеної внутрішньосудинної активації тромбоцитів дозволяє диференціювати різну активність кров'яних пластинок, а також визначати відносну кількість агрегатів у досліджуваному зразку. Даний метод є чутливим для діагностики гіперкоагуляційного стану тромбоцитарної ланки системи гемостазу в патологічних умовах. Встановлено, що і у практично здорових людей у циркулюючій крові частина тромбоцитів перебуває в активованому стані.

Потрібно зазначити, що загальна кількість тромбоцитів у досліджуваних хворих на ГП знаходилася в межах референтних значень здорових осіб.

У всіх пацієнтів з ГП відсоток активованих форм тромбоцитів перевищував показники норми (табл.4.5.1) на тлі зниження кількості дискоцитів. Дискоцити зменшувалися особливо значно у перші сім діб у хворих на тяжкий ГП порівняно з іншими групами досліджуваних осіб. Відсоток активованих форм також був значно більшим у пацієнтів з тяжким ГП. У хворих на легкий ГП активовані форми тромбоцитів збільшувалися в основному за рахунок диско- і сфероехіноцитів (табл.4.5.1), тоді як у пацієнтів з ГП середньої тяжкості ще і за рахунок сфероцитів. Подібна картина до ГП середньої тяжкості спостерігалася у хворих на тяжкий ГП (табл.4.5.1).

Активация тромбоцитів призводить до зміни традиційно дископодібної форми тромбоцитів на сферичну, утворення у них відростків (псевдоподій) і адгезії тромбоцитів до структур субендотелію, зокрема до колагену. Результатом активації кров'яних пластинок є їх початкова агрегація і вивільнення з них ряду активних речовин, які є сильними стимуляторами тромбоцитів (АДФ, серотоніну, адреналіну, нестабільних простагландинів, тромбоксану A_2 , тромбоцитоактивуючого фактора та ін.). Трохи пізніше секретуються гранули, які містять лізосомальні ферменти. Агрегація тромбоцитів разом зі змінами в плазмовій ланці гемостазу зумовлює посилення процесів мікротромбоутворення.

Відсоток активованих форм тромбоцитів у венозній крові хворих на ГП вірогідно прямо корелював з концентрацією фібриногену ($R=0,503736$, $p=0,000016$; $r=0,525800$, $p=0,000006$), РФМК ($R=0,787269$, $p<0,000001$; $r=0,727622$, $p<0,000001$), D-димерів ($R=0,724770$, $p<0,000001$; $r=0,683070$, $p<0,000001$), ТЧ ($R=0,694800$, $p<0,000001$; $r=0,850611$, $p<0,000001$) і зворотно з активністю АТ III ($R=-0,777110$, $p<0,000001$; $r=-0,816058$, $p<0,000001$), тривалістю АЧТЧ ($R=-0,672896$, $p<0,000001$; $r=-0,621053$, $p<0,000001$).

Таблиця 4.5.1 – Кількість звичайних і активованих форм тромбоцитів (%) (M ± SD) у крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=12)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
Дискоцити				
1-а доба	87,40±2,69	80,36±1,08*	56,60±4,81* [△]	46,92±4,31* [◆]
3-а доба		78,43±1,22* [#]	59,50±5,52* [◆] [#]	49,92±4,63* [◆] [#]
7-а доба		80,93±1,66* [△]	63,60±3,69* [◆] [△] [#]	53,08±3,86* [◆] [#] [△]
14-а доба		83,04±4,22* [△]	63,70±6,63* [#]	65,31±5,04* [◆] [#] [△]
Активовані форми				
1-а доба	12,60±2,69	19,64±1,08*	43,40±4,81* [△]	53,08±4,31* [◆]
3-а доба		21,57±1,22* [#]	40,50±5,52* [◆] [#]	50,08±4,63* [◆] [#]
7-а доба		19,07±1,66* [△]	36,40±3,69* [◆] [△] [#]	46,92±3,86* [◆] [#] [△]
14-а доба		16,96±4,22* [△]	36,30±6,63* [#]	34,69±5,04* [◆] [#] [△]
Дискоехіноцити				
1-а доба	8,26±2,06	14,12±1,06*	30,20±3,61* [△]	33,69±2,69* [◆]
3-а доба		14,84±1,51*	28,00±4,32* [◆] [#]	32,08±2,29* [◆]
7-а доба		13,47±1,42* [△]	25,00±4,37* [◆] [△] [#]	30,38±4,25* [◆] [#] [△]
14-а доба		11,48±2,42* [#] [△] [◇]	24,90±5,82* [#]	22,46±3,93* [◆] [#] [△] [◇]
Сфероцити				
1-а доба	2,99±0,57	2,94±0,68	8,80±3,29* [◆] [△]	12,77±2,89* [◆]
3-а доба		3,31±0,55	9,30±3,68* [◆]	11,85±2,64* [◆]
7-а доба		2,98±0,67	8,50±2,55* [◆] [△]	11,77±2,39* [◆]
14-а доба		2,73±0,94	8,50±4,48* [◆]	9,15±2,34* [◆] [#] [△] [◇]
Сфероехіноцити				
1-а доба	0,81±0,57	2,10±0,54*	4,20±2,20* [◆]	5,92±2,33* [◆]
3-а доба		2,68±0,70* [#]	3,00±2,45* [△]	5,46±2,37* [◆]
7-а доба		2,31±0,71*	2,70±2,06* [#]	4,31±2,02* [◆] [#] [△]
14-а доба		2,35±0,89*	2,70±2,16* [#]	2,85±1,07* [◆] [#] [△] [◇]
Біполярні форми				
1-а доба	0,54±0,39	0,48±0,42	0,20±0,42*	0,69±0,75
3-а доба		0,74±0,62	0,20±0,42* [◆]	0,69±0,75
7-а доба		0,31±0,37	0,20±0,42*	0,46±0,66
14-а доба		0,40±0,39	0,20±0,42*	0,23±0,44*

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем (p < 0,05).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою (p < 0,05).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою (p < 0,05).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою (p < 0,05).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП (p < 0,05).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП (p < 0,05).

Водночас, як і при інших показниках гемостазу, з третьої доби лікування хворих збільшення кількості активованих тромбоцитів корелювало з подовженням АЧТЧ ($R=0,692135$, $p=0,000008$; $r=0,650693$, $p=0,000041$).

Крім того, активовані тромбоцити спроможні продукувати інгібітор фібринолізу. Відзначено вірогідну пряму кореляцію між кількістю активованих тромбоцитів у хворих на ГП і часом XIIa-залежного фібринолізу ($R=0,248657$, $p=0,044089$; $r=0,617692$, $p<0,000001$).

Відсоток активованих тромбоцитів в крові хворих на ГП вірогідно прямо корелював з тяжкістю ГП, стану хворого і ушкодження ПЗ (табл.4.5.2).

Таблиця 4.5.2 – Кореляційний зв'язок (R) між відсотком активованих тромбоцитів у венозній крові і тяжкістю патологічного процесу у хворих на ГП

Активовані тромбоцити	Пункти за шкалою			
	Ranson	BISAP	APACHE II	Balthazar
Загальна кількість	0,805001	0,633827	0,714213	0,608154
p	< 0,000001	< 0,000001	< 0,000001	0,003445
Дискоехіноцити	0,722716	0,566876	0,627063	0,771934
p	< 0,000001	0,000001	< 0,000001	0,000041
Сфероцити	0,700211	0,571108	0,628283	0,413843
p	< 0,000001	0,000001	< 0,000001	0,062187
Сфероехіноцити	0,532168	0,420558	0,452445	0,131089
p	0,000004	0,000438	0,000137	0,571126

Тяжкість поліорганної дисфункції, визначеної за шкалою SOFA, суттєво підвищувалася зі збільшенням кількості активованих тромбоцитів ($R=0,833725$, $p<0,000001$; $r=0,773697$, $p<0,000001$).

Істотний кореляційний зв'язок відзначено між відсотком активованих тромбоцитів і розвитком у хворих на ГП легеневої ($F=25,263$, $p<0,00001$), серцево-судинної ($F=175,11$, $p<0,0001$), печінкової ($F=5,4447$, $p=0,02278$),

ниркової ($F=19,634$, $p=0,00004$), метаболічної ($F=4,7505$, $p=0,03298$) дисфункції, а також і поліорганної недостатності ($F=42,910$, $p<0,0001$). При цьому вірогідний прямий кореляційний зв'язок встановлений і з концентрацією креатиніну у сироватці крові хворих на ГП ($R=0,340996$, $p=0,005081$; $r=0,290714$, $p=0,017883$).

В усіх хворих на ГП був збільшений відсоток тромбоцитів, залучених в агрегати (табл.4.5.3). Водночас, у пацієнтів з легким ГП це зростання було пов'язано в основному з формуванням малих скупчень тромбоцитів. Одночасно, у хворих на ГП середньої тяжкості кількість тромбоцитів в агрегатах була істотно більшою, ніж при легкому ГП на сьому і чотирнадцяту добу після госпіталізації, і меншою ніж у хворих на тяжкий ГП протягом двох тижнів. Причому це відбувалося за рахунок і малих, і середніх з великими тромбоцитарних агрегатів (табл.4.5.3).

Відсоток залучених в агрегати тромбоцитів у венозній крові хворих на ГП вірогідно прямо корелював з концентрацією фібриногену ($R=0,513544$, $p=0,00001$; $r=0,522320$, $p=0,000007$), РФМК ($R=0,690308$, $p<0,000001$; $r=0,696269$, $p<0,000001$) і D-димерів ($R=0,684127$, $p<0,000001$; $r=0,622261$, $p<0,000001$), тривалістю ТЧ ($R=0,650162$, $p<0,000001$; $r=0,712704$, $p<0,000001$) і XIIa-залежного фібринолізу ($R=0,263078$, $p=0,032214$; $r=0,478214$, $p=0,000049$), і зворотно з активністю АТ III ($R=-0,785569$, $p<0,000001$; $r=-0,792080$, $p<0,000001$) і тривалістю АЧТЧ ($R=-0,599245$, $p<0,000001$; $r=-0,501159$, $p<0,000001$). З третьої доби визначався таки істотний прямий кореляційний зв'язок між кількістю тромбоцитів в агрегатах і тривалістю АЧТЧ ($R=0,576031$, $p=0,000452$; $r=0,585016$, $p=0,000349$).

Кількість тромбоцитів в агрегатах і число тромбоцитарних скупчень вірогідно прямо корелювало з тяжкістю ГП, стану хворого і ушкодження ПЗ (табл.4.5.4).

Таблиця 4.5.3 – Кількість тромбоцитів, які залучені в агрегати (%), і кількість агрегатів (%) ($M \pm SD$) у крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=12)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
	тромбоцити, які залучені в агрегати			
1-а доба	7,15±1,36	10,33±1,08*	12,50±1,58* [◇]	16,15±0,80* [◆]
3-а доба		11,45±1,52 [#] *	11,80±1,69* [◇]	15,69±1,03* [◆]
7-а доба		9,60±1,01 ^{#△} *	11,00±1,24 ^{#*[◇]}	13,38±1,26 ^{#△*[◆]}
14-а доба		9,15±0,93 ^{#△} *	10,60±1,51 ^{#*[◇]}	13,00±1,00 ^{#△*[◆]}
	малі агрегати			
1-а доба	3,32±0,61	3,89±0,32*	23,60±3,17* [◇]	33,46±5,85* [◆]
3-а доба		4,11±0,39*	21,70±2,45 ^{#*[◇]}	33,00±6,00* [◆]
7-а доба		3,78±0,42	20,40±2,12 ^{#*[◇]}	27,53±4,98 ^{#△*[◆]}
14-а доба		3,62±0,75	14,80±3,88 ^{#△◇*[◆]}	17,84±2,70 ^{#△◇*[◆]}
	середні і великі агрегати			
1-а доба	0,16±0,09	0,59±0,26*	7,40±0,97* [◇]	9,92±1,71* [◆]
3-а доба		0,92±0,24 [#] *	7,30±0,82* [◇]	9,61±1,33* [◆]
7-а доба		0,53±0,29 [△] *	6,80±1,03* [◇]	8,69±1,03 ^{#△*[◆]}
14-а доба		0,51±0,34 [△] *	5,20±1,87 ^{#△◇*[◆]}	8,69±0,85* [◆]

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. ◇ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5.4 – Кореляційний зв'язок (R) між тромбоцитарними агрегатами і тяжкістю патологічного процесу у хворих на ГП

Тромбоцитарні агрегати	Пункти за шкалою			
	Ranson	BISAP	APACHE II	Balthazar
Кількість тромбоцитів, залучених в агрегати	0,786013	0,533031	0,660719	0,566771
p	< 0,000001	0,000004	< 0,000001	0,007384
Кількість малих агрегатів	0,865969	0,629231	0,737310	0,559677
p	< 0,000001	<0,000001	< 0,000001	0,008335
Кількість середніх і великих агрегатів	0,751974	0,558377	0,739513	0,615202
p	< 0,000001	0,000001	< 0,000001	0,002995

Подібний кореляційний зв'язок відзначено і при виникненні у хворих на ГП органної і поліорганної дисфункції і оціненої за тяжкістю за шкалою SOFA. Причому збільшення відсотка тромбоцитів, залучених в агрегати, достовірно відповідало виникненню легеневої (F=23,074, p=0,00001), серцево-судинної (F=52,193, p<0,00001), печінкової (F=5,4447, p=0,02278), ниркової (F=19,634, p=0,00004), метаболічної (F=4,7505, p=0,03298) дисфункції, а отже і поліорганної (F=42,910, p<0,00001). Відзначена й істотна пряма кореляція між відсотком тромбоцитів, залучених в агрегати, і концентрацією білірубину (R=0,323452, p=0,008069) у сироватці крові хворих на ГП.

Таким чином, у хворих на ГП збільшувалася в крові частка активованих тромбоцитів з посиленням процесів їх агрегації. Це корелювало зі збільшенням в крові продуктів деградації фібрину/фібриногену на тлі зменшення активності природних антикоагулянтів, а також сприяло виникненню органної і поліорганної дисфункції, посилювало пошкодження ПЗ.

Порушення гемостазу у хворих на ГП тісно пов'язані з процесом запалення, що зумовлює проведення досліджень з визначення цих взаємовідносин.

4.6 Маркери запального процесу у хворих на гострий панкреатит

Запалення і гемостаз є взаємопов'язаними патофізіологічними процесами, які значно впливають один на одного. У цих двоспрямованих відносинах запалення призводить до активації системи гемостазу, яка, у свою чергу, також значно впливає на прозапальну активність. Таким чином, гемостатична система діє спільно із запальним каскадом, що створює цикл запалення-гемостаз, в якому кожен активований процес діє на інший і ці дві системи функціонують за механізмом позитивного зворотного зв'язку. Обширні перехресні механізми між імунною і гемостатичною системами відбуваються на рівні всіх компонентів системи гемостазу, включаючи ендотеліальні клітини судин, тромбоцити, плазмовий каскад згортання, фізіологічні антикоагулянти і фібринолітичну активність. Під час запальної реакції, запальні медіатори, зокрема прозапальні цитокіни, грають центральну роль у впливі на систему гемостазу, викликаючи його порушення в ряді механізмів, у тому числі дисфункцію ендотеліальних клітин, підвищену реактивність тромбоцитів, активацію плазмового каскаду згортання, порушення функції фізіологічних антикоагулянтів і пригнічення фібринолітичної активності.

Однією з характерних рис перебігу ГП є участь у процесах запалення прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП- α , які грають ключову роль у переході локального запалення до системного, що зумовлює тяжкий перебіг захворювання.

У всіх хворих на ГП від початку захворювання спостерігалось збільшення у плазмі крові основних прозапальних цитокінів – ІЛ-2, ІЛ-6 і ФНП- α (табл.4.6.1). Проте, у хворих на легкий ГП на початку госпіталізації

концентрація ФНП- α ще не була змінена, порівняно з показником здорових осіб.

Таблиця 4.6.1 – Концентрація деяких цитокінів (пг/мл) ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
	ІЛ-2			
1-а доба	2,49 \pm 0,15	3,43 \pm 0,52*	4,22 \pm 0,40* \diamond	6,24 \pm 0,37* \blacklozenge
3-а доба		4,20 \pm 0,81 $\#$ *	4,25 \pm 0,93* \triangle	6,24 \pm 0,55* \blacklozenge
7-а доба		3,39 \pm 0,57 Δ *	3,39 \pm 0,46 $\#$ Δ *	3,11 \pm 0,99 $\#$ Δ
14-а доба		3,25 \pm 0,39 Δ *	2,85 \pm 0,45 $\#$ Δ \diamond	2,42 \pm 0,67 $\#$ Δ \blacklozenge
ІЛ-6				
1-а доба	7,64 \pm 3,44	74,37 \pm 9,58*	96,56 \pm 14,38* \diamond	137,10 \pm 23,52* \blacklozenge
3-а доба		67,68 \pm 11,67*	128,46 \pm 32,96 $\#$ * \blacklozenge	143,58 \pm 16,76 $\#$ * \blacklozenge
7-а доба		27,16 \pm 5,02 $\#$ Δ *	182,62 \pm 50,17 $\#$ Δ * \diamond	123,95 \pm 18,82 Δ * \blacklozenge
14-а доба		20,97 \pm 2,25 $\#$ Δ \diamond *	46,44 \pm 13,09 $\#$ Δ \diamond * \diamond	111,86 \pm 21,55 $\#$ Δ \diamond * \blacklozenge
ФНП- α				
1-а доба	2,82 \pm 1,01	3,30 \pm 0,64	6,10 \pm 0,34* \diamond	9,88 \pm 0,58* \blacklozenge
3-а доба		4,40 \pm 0,45 $\#$ *	7,90 \pm 0,74 $\#$ * \diamond	10,97 \pm 0,84 $\#$ * \blacklozenge
7-а доба		5,01 \pm 0,74 $\#$ Δ *	8,07 \pm 0,79 $\#$ * \diamond	11,17 \pm 0,76 $\#$ * \blacklozenge
14-а доба		3,79 \pm 0,55 Δ \diamond *	4,61 \pm 0,43 $\#$ Δ \diamond * \diamond	11,92 \pm 0,94 $\#$ Δ \diamond * \blacklozenge

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. \diamond – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. \blacklozenge – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. \triangle – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

Концентрація ІЛ-2 у хворих на легкий ГП була стало підвищена протягом двох тижнів, проте перевищувала показники здорових осіб незначно – у 1,31-1,69 рази (табл.4.6.1). У хворих на ГП середньої тяжкості рівень ІЛ-2 при надходженні в лікарню перевищував показники норми і хворих на легкий ГП, відповідно на 69,48% і 22,45%, утримувався три доби, поступово знижувався, досягаючи норми наприкінці другого тижня (табл.4.6.1). Подібні зміни були характерні і для пацієнтів з тяжким ГП, хоча перші три доби концентрація ІЛ-2 була найвищою серед усіх груп обстежених. Це може бути ознакою поступового розвитку у хворих на тяжкий і середньої тяжкості ГП неадекватності Т-клітинної імунної відповіді.

При тяжкому і середньої тяжкості ГП у хворих рівень ІЛ-6 значно перевищував концентрацію пацієнтів з легким ГП протягом двотижневого терміну вимірювання (табл.4.6.1). Якщо у хворих при легкому перебігу ГП рівень ІЛ-6 перевищував показники здорових осіб в середньому в 9,73-8,86-3,55-2,74 рази, то при ГП середньої тяжкості – в 12,63-16,81-23,90-6,08 рази, а при тяжкому ГП – в 17,95-18,79-16,22-14,64 рази. Таким чином, у хворих на тяжкий ГП характерним було постійне значне підвищення ІЛ-6. А у пацієнтів з легким і середньої тяжкості ГП концентрація ІЛ-6 значно зменшувалася наприкінці другого тижня порівняно з вихідними значеннями – при легкому ГП у 3,55 рази, при ГП середньої тяжкості – у 2,08 рази.

Подібне істотне збільшення при тяжкому ГП було характерне і по відношенню до концентрації ФНП- α (табл.4.6.1). У хворих на легкий ГП концентрація ФНП- α при надходженні не відрізнялася від референтних значень норми, поступово істотно зростала до кінці першого тижня, а до 14-ої доби поверталася до вихідних значень, хоча і дещо перевищувала норму у середньому у 1,34 рази (табл.4.6.1). Подібна динаміка спостерігалася і у пацієнтів із ГП середньої тяжкості, проте, при госпіталізації концентрація ФНП- α вже перевищувала нормальні показники на 116,31%, а в кінці другого тижня на 63,48% (табл.4.6.1).

Постійна висока концентрація прозапальних цитокінів ІЛ-6 і ФНП- α у крові хворих на тяжкий ГП сприяє персистуючій органічній дисфункції у цієї групи пацієнтів.

ІЛ-6 модулює продукцію і супресує багато коагуляційних ферментів, які виробляються печінкою. При запаленні зростають коагуляційні білки, зокрема і фібриноген. Протягом запальної реакції фібриноген може збільшуватися у 2-3 рази, і це може значно збільшити в'язкість крові і призвести в деякій мірі до агрегації еритроцитів. Фібриноген шляхом збільшення продукції ендотеліну-1, також може безпосередньо викликати вазоконстрикцію [90]. Зв'язування фібриногену з антигеном 1 макрофагів також індукує продукцію цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α з потенціюванням запальної відповіді [249].

Коли фібрин відкладається в мікросудинному руслі, це підвищує місцеве і системне запалення за допомогою експресії прозапальних медіаторів. Фібриноген збільшує концентрацію мРНК і індукує синтез прозапальних цитокінів ІЛ-6 і ФНП- α в моноцитах і макрофагах [249]. Такі продукти розпаду фібрину, як D-димери стимулюють моноцити до вивільнення ІЛ-1, ІЛ-6.

Фібриноген, зв'язуючись з рецептором CD11b/CD18 на клітинах, зокрема макрофагах і моноцитах, активує ядерний фактор NF- κ B, що призводить до продукції запальних цитокінів, таких як ФНП- α і ІЛ-1 [128].

Через зв'язування з toll-like рецептором 4 (TLR-4) на макрофагах фібриноген викликає вивільнення зокрема і ІЛ-6, і ФНП- α [162].

Крім того, прозапальні цитокіни спроможні стимулювати продукцію тромбоцитів [186], а також активувати кров'яні пластинки [218]. Тромбоцити вивільнюють CD40 ліганд, який індукує експресію ТФ і збільшення запальних цитокінів ІЛ-6 і ІЛ-8. Ліганд CD40 являє собою трансмембранний білок, пов'язаний з ФНП- α , який спочатку був ідентифікований на стимульованих CD4+ Т-клітин. Взаємодія CD40 на Т- і В-клітин є невід'ємною частиною розвитку і функціонування гуморальної імунної

відповіді. У даний час відомо, що ліганд CD40 виявляється на багатьох клітинах, включаючи макрофаги, ендотеліальні клітини і тромбоцити. Після активації тромбоцитів CD40L експресується протягом декількох секунд. CD40L на тромбоцитах індукує ендотеліальні клітини до синтезу цитокінів і експресії молекул адгезії. Все це підвищує кількість лейкоцитів у місці пошкодження. Тромбоцити тому безпосередньо ініціюють запальну реакцію на стінці судини [95].

ФНП- α також може супресувати фібриноліз [226].

У хворих на ГП визначено істотний прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-6 у плазмі крові і рівнем фібриногену ($R=0,424839$, $p=0,000377$; $r=0,399869$, $p=0,000880$), D-димерів ($R=0,788178$, $p<0,000001$; $r=0,694502$, $p<0,000001$), РФМК ($R=0,709186$, $p<0,000001$; $r=0,675464$, $p<0,000001$), відсотком активованих тромбоцитів ($R=0,685020$, $p<0,000001$; $r=0,686079$, $p<0,000001$), тривалістю ТЧ ($R=0,704453$, $p<0,000001$; $r=0,690594$, $p<0,000001$), зворотний – з активністю АТ III ($R=-0,679308$, $p<0,000001$; $r=-0,684629$, $p<0,000001$), показником АЧТЧ ($R=-0,560105$, $p=0,000001$; $r=-0,541718$, $p=0,000003$).

Концентрація ІЛ-6 істотно прямо змінювалася сумісно з рівнем у сироватці крові хворих на ГП ІЛ-2 ($R=0,667977$, $p<0,000001$; $r=0,679043$, $p<0,000001$) і ФНП- α ($R=0,749164$, $p<0,000001$; $r=0,763191$, $p<0,000001$)

Рівень ФНП- α у плазмі крові хворих на ГП достовірно прямо корелював з концентрацією фібриногену ($R=0,502228$, $p=0,000017$; $r=0,493215$, $p=0,000026$), D-димерів ($R=0,805788$, $p<0,000001$; $r=0,776840$, $p<0,000001$), РФМК ($R=0,779041$, $p<0,000001$; $r=0,919267$, $p<0,000001$), часом ХПа-залежного фібринолізу ($R=0,281945$, $p=0,021818$; $r=0,488721$, $p=0,000031$), показником ТЧ ($R=0,810079$, $p<0,000001$; $r=0,856562$, $p<0,000001$), відсотком активованих тромбоцитів ($R=0,763411$, $p<0,000001$; $r=0,863310$, $p<0,000001$), зворотний – з активністю АТ III ($R=-0,884424$, $p<0,000001$; $r=-0,919110$, $p<0,000001$), тривалістю АЧТЧ ($R=-0,663978$, $p<0,000001$; $r=-0,677641$, $p<0,000001$).

ІЛ-2 може пригнічувати фібриноліз, тим самим сприяючи тромбоутворенню. Крім того він стимулює синтез ФНП- α [185].

У хворих на ГП було встановлено істотну пряму кореляційну залежність між концентрацією ІЛ-2 у плазмі крові і рівнем фібриногену ($R=0,404076$, $p=0,000766$; $r=0,427306$, $p=0,000346$), РФМК ($R=0,771686$, $p<0,000001$; $r=0,836888$, $p<0,000001$), D-димерів ($R=0,807110$, $p<0,000001$; $r=0,332757$, $p=0,006335$), часом ХІа-залежного фібринолізу ($R=0,581231$, $p=0,000390$; $r=0,320990$, $p=0,008593$), тривалістю ТЧ ($R=0,731776$, $p<0,000001$; $r=0,788386$, $p<0,000001$), кількістю активованих форм тромбоцитів ($R=0,758056$, $p<0,000001$; $r=0,770998$, $p<0,000001$) і зворотну – з активністю АТ ІІІ ($R=-0,874107$, $p<0,000001$; $r=-0,904662$, $p<0,000001$), показником АЧТЧ ($R=-0,729104$, $p<0,000001$; $r=-0,734979$, $p<0,000001$).

У хворих на ГП відзначено достовірний прямий кореляційний зв'язок між концентраціями у сироватці крові ФНП- α і ІЛ-2 ($R=0,839674$, $p=0,000377$; $r=0,902096$, $p<0,000001$).

Важливо зазначити, що з третьої доби перебування хворих у лікарні проходило переспрямування дії цитокінів по відношенню до тривалості АЧТЧ – визначалася вірогідна пряма кореляційна з концентраціями ІЛ-2 ($R=0,669859$, $p=0,000020$; $r=0,653581$, $p=0,000037$), ІЛ-6 ($R=0,625557$, $p=0,000099$; $r=0,570911$, $p=0,000521$) і ФНП- α ($R=0,705351$, $p=0,000005$; $r=0,672975$, $p=0,000018$).

Враховуючи виражений прозапальний ефект цитокінів, їх характерні зміни при різному перебігу ГП, зв'язок із системою гемостазу, визначено особливості їх концентрації при оцінюванні тяжкості стану хворих за інтегральними системами. З тяжкістю перебігу ГП за шкалою Ranson, BISAP, тяжкістю стану хворих за шкалою APACHE II, ураженням ПЗ за шкалою Balthazar, ступенем поліорганної дисфункції за шкалою SOFA достовірно корелювали концентрації у крові хворих усіх трьох цитокінів (табл.4.6.2).

Таблиця 4.6.2 – Кореляційний зв'язок (R) між цитокинами і тяжкістю патологічного процесу у хворих на ГП

Цитокини (пг/мл)	Пункти за шкалою				
	Ranson	BISAP	APACHE II	Balthazar	SOFA
ІЛ-2	0,812424	0,581021	0,760521	0,592183	0,800598
p	<0,000001	<0,000001	<0,000001	0,004679	<0,000001
ІЛ-6	0,716159	0,420532	0,667383	0,488327	0,751217
p	<0,000001	0,000439	<0,000001	0,024702	<0,000001
ФНП-α	0,845014	0,617803	0,809393	0,510163	0,803068
p	<0,000001	<0,000001	<0,000001	0,018137	<0,000001

При легеневій недостатності у хворих на ГП вірогідно збільшувалися концентрації в сироватці крові ІЛ-2 (F=43,680, p<0,00001), ІЛ-6 (F=27,703, p<0,00001), ФНП-α (F=50,186, p<0,00001); серцево-судинній недостатності – ІЛ-2 (F=30,935, p<0,00001), ІЛ-6 (F=33,550, p<0,00001), ФНП-α (F=67,336, p<0,00001); нирковій – ІЛ-2 (F=29,997, p<0,00001), ІЛ-6 (F=21,076, p=0,00002), ФНП-α (F=25,643, p<0,00001); метаболічній (гіперглікемія) – ІЛ-2 (F=8,5386, p=0,00480), ІЛ-6 (F=7,2821, p=0,00890), ФНП-α (F=6,8345, p=0,01114); поліорганній – ІЛ-2 (F=30,883, p<0,00001), ІЛ-6 (F=22,175, p=0,00001), ФНП-α (F=37,940, p<0,00001).

Враховуючи дані про органну дисфункцію у хворих на ГП, також було визначено, що концентрація ІЛ-2 достовірно прямо корелювала з рівнем у сироватці крові цих пацієнтів білірубину (R=0,256821, p=0,037378; r=0,248756, p=0,044002), глюкози (R=0,247179, p=0,045405), ІЛ-6 – креатиніну (R=0,416484, p=0,000504; r=0,243996, p=0,048346). Отже, цитокини можуть не тільки брати участь у пошкодженні органів, але й від їх концентрації залежить ступінь цього ураження.

Гострий панкреатит характеризується місцевим і системним запаленням, яке може клінічно перебігати без системних ознак або з явищами синдрому системної запальної відповіді, транзиторної або персистуючої органної

недостатності. При переході від локального до системного запалення важливу роль грають вроджена (у тому числі нейтрофіли, моноцити і макрофаги) і адаптивна імунна система (в основному лімфоцити) [39, 74].

Гематологічні компоненти системної запальної реакції можуть бути спеціально використані при прогнозуванні тяжкості захворювання, зокрема співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (НЛС – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення) [214].

Відзначено достовірні відмінності у НЛС при різних варіантах перебігу ГП у хворих. Так при легкому ГП НЛС у середньому дорівнював $6,11 \pm 5,07$ ($n=51$), при ГП середньої тяжкості – $7,28 \pm 5,11$ ($n=98$) і тяжкому – $10,32 \pm 7,00$ ($n=57$). Істотність різниці була між показниками хворих на легкий ГП і середньої тяжкості ($U=1883,500$, $p=0,013798$), легкий і тяжкий ГП ($U=802,5000$, $p=0,000062$), ГП середньої тяжкості і тяжкий ($U=2027,500$, $p=0,004502$).

Активування вродженої і адаптивної імунної системи при ГП призводить до секреції макрофагами і нейтрофілами прозапальних хемокінів і цитокінів (зокрема, ІЛ- 1β , ІЛ-6, ФНП- α), ферментів гранул і активних форм кисню. Активація нейтрофілів має життєво важливе значення для захисту господаря при ССЗВ (синдромі системної запальної відповіді) SIRS, але їх посилений рекрутмент призводить до масивної трансміграції клітин до місця запалення, їх подальшого активування з вивільненням агресивних захисних молекул молекул, що закінчується руйнуванням тканини і дисфункцією органів.

Відзначено чіткий прямий кореляційний зв'язок між показником НЛС і тривалістю ТЧ у плазмі крові хворих на ГП ($R=0,279899$, $p=0,022836$), концентрацією ІЛ-6 ($R=0,469123$, $p=0,005887$) і ФНП- α ($R=0,355912$, $p=0,042069$), зворотний – з активністю АТ III ($R=-0,255050$, $p=0,038756$).

Водночас, визначався вірогідний прямий кореляційний зв'язок між показником НЛС і тяжкістю ГП і стану хворого, визначеного за шкалами Ranson ($R=0,304941$, $p=0,000008$; $r=0,236943$, $p=0,000606$), APACHE II

($R=0,250068$, $p=0,000289$; $r=0,193876$, $p=0,005234$), BISAP ($R=0,166842$, $p=0,01653$), SOFA ($R=0,300822$, $p=0,000011$; $r=0,301231$, $p=0,000011$), Balthazar ($R=0,275644$, $p=0,022897$; $r=0,245048$, $p=0,044001$) (рис.4.6.1).

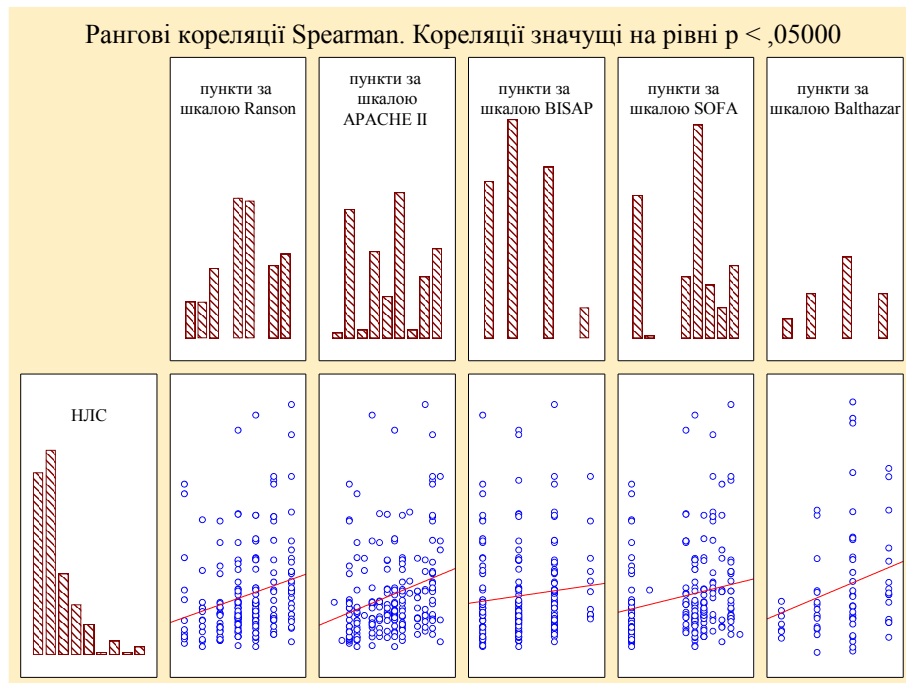


Рисунок 4.6.1 – Кореляційний зв'язок між показником НЛС і тяжкістю патологічного процесу і стану хворого у хворих на ГП

Крім того, НЛС вірогідно зростало у хворих на ГП з верифікованою легеневою ($F=14,534$, $p=0,00018$), серцево-судинною ($F=5,9542$, $p=0,01554$), і поліорганною ($F=5,6287$, $p=0,01860$) дисфункцією. При цьому показник НЛС істотно прямо корелював з рівнем білірубіну ($R=0,156146$, $p=0,025010$; $r=0,197694$, $p=0,004395$) і креатиніну ($R=0,248705$, $p=0,000313$; $r=0,150053$, $p=0,031337$) у сироватці крові хворих на ГП.

Цитокіни, такі як ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α стимулюють гепатоцити, сприяючи збільшенню синтезу білків гострої фази запалення в межах транскрипційної реакції на прозапальні цитокіни. СРБ є одним з основних білків гострої фази, який має безпосереднє відношення до перебігу імунологічних реакцій, а ІЛ-6 є основним регулятором його синтезу de novo через підвищення регуляції С/ЕВР β і С/ЕВР δ , ключових факторів

транскрипції в цьому процесі [59]. У великих дозах СРБ гальмує фагоцитоз, активує систему комплементу, сприяє продукції ІЛ-1 β і ФНП- α , які відіграють важливу роль не тільки в розвитку запалення, але і регуляції синтезу білків гострої фази і імунній відповіді. Під впливом ІЛ-1 β клітини ендотелію посилено синтезують і секретують ТФ. В експресії ТФ моноцитами також бере участь СРБ, тим самим індукуючи дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Зв'язуючись з фактором активації тромбоцитів, СРБ сприяє агрегації тромбоцитів, стимулюючи в них утворення тромбоксану А₂, що викликає необоротну агрегацію кров'яних пластинок. Можливо, СРБ блокує дію гепарину і тим самим прискорює перехід фібриногену в фібрин під дією тромбіну. Також СРБ здатен утворювати комплекси з фібриногеном, що активують систему комплементу [201]. Крім того, СРБ пригнічує фібриноліз через індукцію вивільнення інгібітора активації плазміногену [293] і таким чином має прокоагулянтну дію.

D-димери і РФМК також можуть індукувати продукцію С-реактивного білка [249]. СРБ продукується в пентамерній формі, але сильніший прозапальний ефект має мономерна. Активовані тромбоцити можуть зв'язувати і дисоціювати пентамерну форму СРБ до мономерної [130].

У всіх хворих на ГП концентрація СРБ у сироватці крові перевищувала верхню межу референтного показника норми у 5 мг/л. У 11 здорових осіб рівень СРБ у сироватці крові склав $1,36 \pm 0,06$ мг/л (табл.4.6.3).

У пацієнтів із легким ГП протягом двох тижнів середній рівень СРБ коливався від 41,5 до 28,9 мг/л (рис.4.6.2), вірогідно практично не змінюючись.

У хворих на ГП середньої тяжкості середній рівень СРБ також протягом двох тижнів достовірно не змінювався (рис.4.6.3), хоча спостерігалася тенденція до зниження, але істотно перевищував показники хворих на легкий ГП у всі терміни спостереження.

Таблиця 4.6.3 – Концентрація С-реактивного білка (мг/л) ($M \pm SD$) у сироватці крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=11)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=10)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	1,36±0,06	41,50±34,16*	189,94±57,86* [△]	353,30±183,48 [♦]
3-а доба		46,57±32,90*	169,93±74,74* [♦]	269,06±153,03 ^{#*♦}
7-а доба		40,76±31,53*	146,00±74,78* [♦]	215,44±112,56 ^{#*}
14-а доба		28,90±24,51*	120,05±73,50* [♦]	147,83±135,79 ^{#△♦*}

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ♦ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

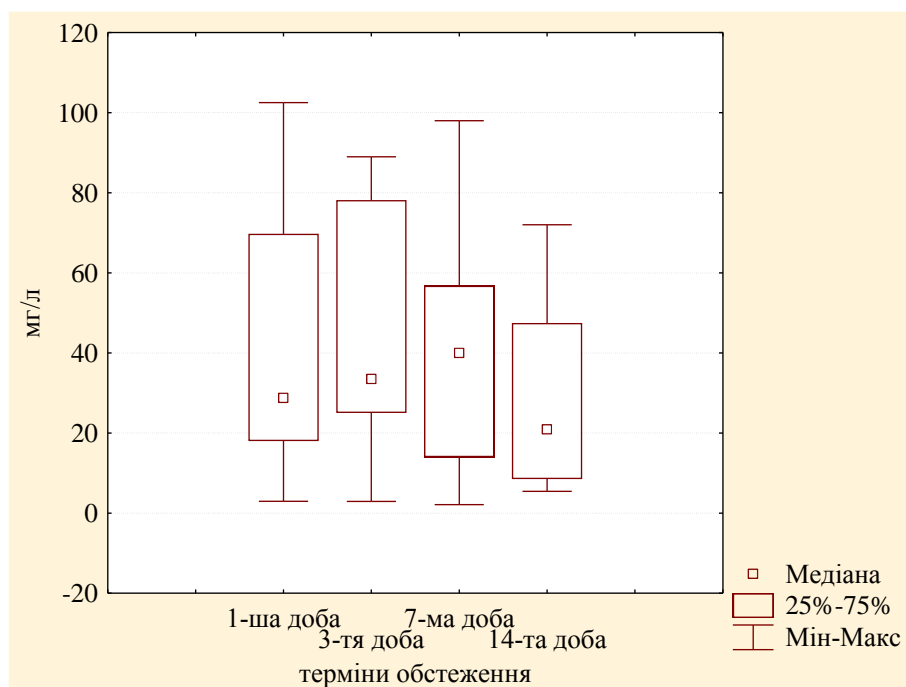


Рисунок 4.6.2 – Динаміка концентрації СРБ у сироватці крові хворих на легкий ГП

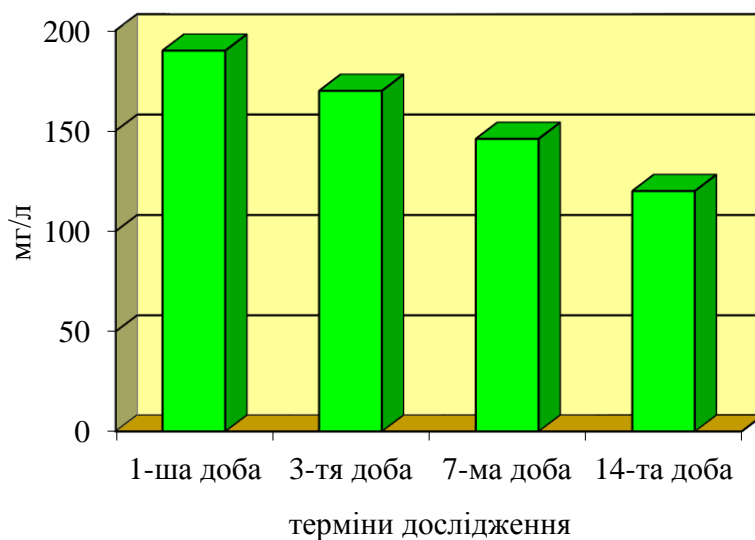


Рисунок 4.6.3 – Концентрація СРБ у сироватці крові хворих на ГП середньої тяжкості

У пацієнтів з тяжким ГП рівень СРБ істотно поступово зменшувався до кінця другого тижня госпіталізації (рис.4.6.4), проте перевищував у всі терміни визначення концентрацію хворих на легкий ГП і у першу добу – хворих на ГП середньої тяжкості.

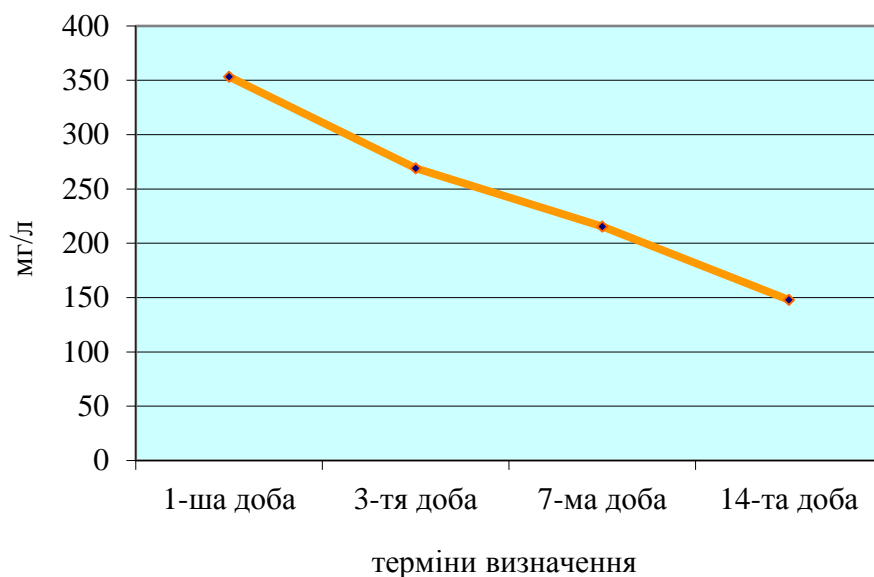


Рисунок 4.6.4 – Концентрація СРБ у сироватці крові хворих на тяжкий ГП

У хворих на ГП визначено достовірну пряму кореляційну залежність між концентрацією СРБ у сироватці крові і рівнем ІЛ-2 ($R=0,623535$, $p<0,000001$; $r=0,740099$, $p<0,000001$), ІЛ-6 ($R=0,664776$, $p<0,000001$; $r=0,743941$, $p<0,000001$) і ФНП- α ($R=0,681714$, $p<0,000001$; $r=0,771874$, $p<0,000001$) (рис.4.6.5).

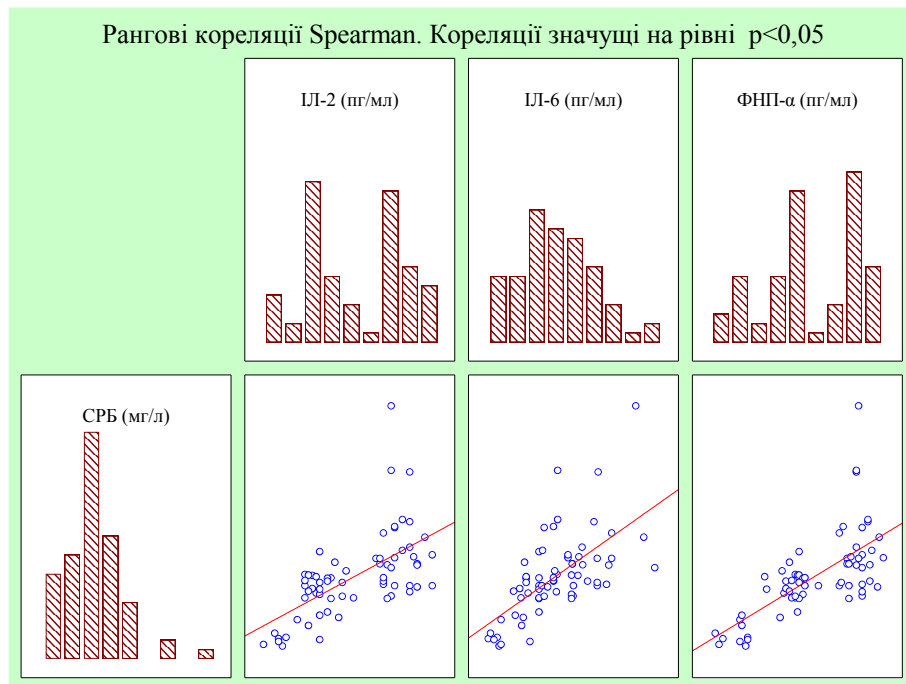


Рисунок 4.6.5 – Кореляційний зв'язок між концентраціями СРБ і інтерлейкінів у периферійній крові хворих на ГП

У хворих на ГП спостерігалася також істотна пряма кореляція рівня СРБ з показниками гемостазу – концентраціями фібриногену ($R=0,467391$, $p=0,000076$; $r=0,371139$, $p=0,002156$), РФМК ($R=0,601209$, $p<0,000001$; $r=0,513589$, $p=0,000010$), D-димерів ($R=0,680007$, $p<0,000001$; $r=0,521110$, $p=0,000007$), а також тривалістю ТЧ ($R=0,516328$, $p=0,000009$; $r=0,694344$, $p<0,000001$), часом ХІа-залежного фібринолізу ($R=0,267957$, $p=0,029611$; $r=0,401353$, $p=0,000838$); зворотний кореляційний зв'язок з активністю АТ ІІІ ($R=-0,676094$, $p<0,000001$; $r=-0,627616$, $p<0,000001$), показником АЧТЧ ($R=-0,482730$, $p=0,000040$; $r=-0,410010$, $p=0,000629$) (рис.4.6.6). Як і при інших показниках, з третьої доби лікування у хворих на ГП визначався істотний

прямий кореляційний зв'язок між концентрацією СРБ у крові і тривалістю АЧТЧ ($R=0,762000$, $p<0,000001$; $r=0,796864$, $p<0,000001$).

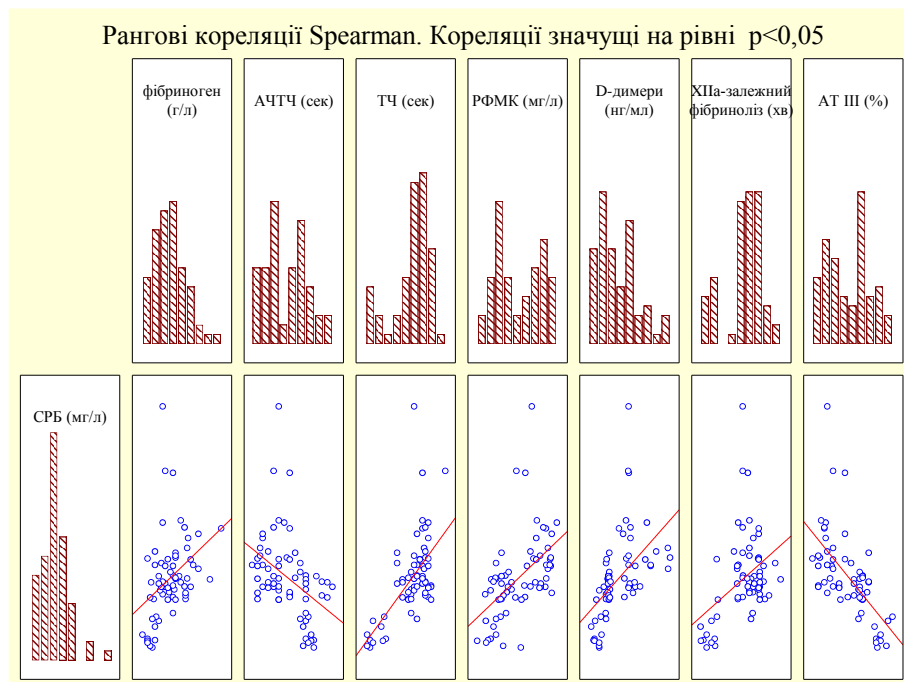


Рисунок 4.6.6 – Кореляційний зв'язок між концентраціями СРБ і показниками гемостазу у хворих на ГП

Водночас, визначено також чіткий зв'язок СРБ з тромбоцитарною ланкою гемостазу у хворих на ГП. Спостерігалось вірогідне збільшення відсотка активних форм тромбоцитів ($R=0,682690$, $p<0,000001$; $r=0,666192$, $p<0,000001$) і залучених кров'яних пластинок в агрегати ($R=0,542409$, $p=0,000003$; $r=0,544992$, $p=0,000002$) у периферійній крові зі збільшенням концентрації СРБ.

Враховуючи, що СРБ може бути маркером не тільки запального і деструктивного процесу, але й приймати участь в активуванні тромбоцитів, стимулюванні синтезу цитокінів, прокоагулянтної активності, він може брати участь у патогенезі органної дисфункції при ГП.

Відзначено чітку пряму кореляційну залежність між концентрацією СРБ у сироватці крові хворих на ГП і кількістю пунктів за різними шкалами, які характеризують важкість перебігу і стану пацієнтів: Ranson ($R=0,626241$,

$p < 0,000001$; $r = 0,632466$, $p < 0,000001$), APACHE II ($R = 0,580518$, $p < 0,000001$; $r = 0,608549$, $p < 0,000001$), BISAP ($R = 0,361134$, $p = 0,002891$), SOFA ($R = 0,578289$, $p < 0,000001$; $r = 0,733795$, $p < 0,000001$).

Концентрація СРБ у сироватці крові суттєво зростала у хворих на ГП, в яких перебіг захворювання ускладнювався легеневою ($F = 19,804$, $p = 0,00004$), серцево-судинною ($F = 33,595$, $p < 0,00001$), нирковою ($F = 15,591$, $p = 0,00020$), метаболічною ($F = 5,5902$, $p = 0,02111$) і поліорганною ($F = 22,544$, $p = 0,00001$) дисфункцією.

При цьому концентрація креатиніну ($R = 0,510742$, $p = 0,000012$; $r = 0,371140$, $p = 0,002155$) у сироватці крові хворих на ГП достовірно підвищувалася зі збільшенням рівня СРБ.

Важливу роль у процесах запалення і гемостазу має один з газотрансмітерів – H_2S . Сульфід гідрогену супресує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин [169], пригнічує експресію ICAM-1 і VCAM-1 [166, 171].

H_2S запобігає агрегації тромбоцитів [331] і тромбоутворенню у венулах [324]. H_2S пригнічує різні етапи активації тромбоцитів крові, включаючи адгезію, агрегацію і секрецію [101]. H_2S пригнічує активацію тромбоцитів і зменшує експресію протромботичних молекул адгезії, таких як P-селектин і $GP_{Ib/IIIa}$ [101].

Крім того, H_2S зменшує адгезію тромбоцитів до колагену і фібриногену [233]. H_2S має також антикоагулянтну активність, стимулюючи фібриноліз і пригнічуючи полімеризацію фібрину [252].

Xin et al. показали, що H_2S пригнічує запальну експресію гепсідіну шляхом зниження секреції ІЛ-6 і SIRT1-опосередкованого STAT3 деацетилювання [168]. H_2S пригнічує NF κ B-залежну експресію прозапальних медіаторів, таких як ІЛ-1, ІЛ-8, ІЛ-18, ФНП- α , циклооксигеназа-2 (COX2) і індукцибельна синтаза NO (iNOS) [292, 327].

Також було описано, що H_2S ($NaHS$) має протизапальну дію при експериментальному тяжкому ГП, знижуючи рівень амілази, а також рівень ІЛ-6 і МПО в тканині ПЗ [165].

Тому було вирішено визначити рівень H_2S у сироватці крові хворих на ГП, оскільки він за своїми властивостями може суттєво впливати на процеси запалення і гемостазу у цих пацієнтів.

У хворих на легкий ГП середня концентрація H_2S у сироватці крові склала $84,38 \pm 7,49$ мкмоль/л, на ГП середньої тяжкості – $74,62 \pm 4,21$ мкмоль/л, на тяжкий ГП – $66,84 \pm 3,63$ мкмоль/л.

Статистичне опрацювання результатів дослідження, показало що у пацієнтів з ГП середньої тяжкості ($U=0,00$, $Z=-4,24264$, $p=0,000022$) і тяжким ГП ($U=0,00$, $Z=-4,78969$, $p=0,000002$) рівень H_2S був істотно нижчим, ніж у здорових осіб – $87,34 \pm 4,99$ мкмоль/л. При ГП середньої тяжкості він також вірогідно був меншим, ніж при легкому ГП ($U=9,500000$, $Z=2,898563$, $p=0,003749$), а при тяжкому ГП – ніж при легкому ($U=1,000000$, $Z=3,969112$, $p=0,000072$) і середньої тяжкості ($U=11,000000$, $Z=3,171958$, $p=0,001514$).

Проявлялася чітка зворотна кореляція між рівнем H_2S у сироватці крові хворих на ГП і основними показниками гемостазу, тільки з АТ III і АЧТЧ – позитивна, що вказує на зниження концентрації H_2S на тлі прокоагулянтного стану (табл.4.6.4).

Таблиця 4.6.4 – Кореляційний зв'язок між концентрацією H_2S і показниками гемостазу у крові хворих на ГП

H_2S (мкмоль/л) і	R	p	r	p
АЧТЧ (сек)	0,773160	0,000000	0,690756	0,000012
Фібриноген (г/л)	-0,512578	0,002704	-0,488115	0,004594
ТЧ (сек)	-0,793220	0,000000	-0,739224	0,000001
РФМК (мг/л)	-0,747065	0,000001	-0,716430	0,000004
D-димери (нг/мл)	-0,707959	0,000006	-0,656799	0,000044
XII-залежний фібриноліз (хв)	-0,482205	0,005193	-0,562917	0,000796
АТ III (%)	0,800165	0,000000	0,771530	0,000000

Водночас, рівень H_2S у сироватці крові хворих на ГП вірогідно зменшувався зі збільшенням концентрації СРБ ($R=-0,669844$, $p=0,000027$; $r=-0,521499$, $p=0,002207$).

На тлі зменшення концентрації H_2S збільшувався відсоток активованих ($R=-0,768532$, $p<0,000001$; $r=-0,789400$, $p<0,000001$) і залучених в агрегати ($R=-0,793562$, $p<0,000001$; $r=-0,7767533$, $p<0,000001$) тромбоцитів у периферичній венозній крові.

Спостерігався також істотний зворотний кореляційний зв'язок між концентрацією H_2S у сироватці крові хворих на ГП і рівнем ІЛ-2 ($R=-0,779857$, $p<0,000001$; $r=-0,744437$, $p=0,000001$), ІЛ-6 ($R=-0,731206$, $p=0,000002$; $r=-0,651097$, $p=0,000054$) і ФНП- α ($R=-0,802844$, $p<0,000001$; $r=-0,787205$, $p<0,000001$).

Визначено вірогідний зворотний кореляційний зв'язок між рівнем H_2S у сироватці крові і тяжкістю ГП і стану хворого, визначеного за шкалами Ranson ($R=-0,739110$, $p=0,000001$; $r=-0,690639$, $p=0,018630$), APACHE II ($R=-0,720858$, $p<0,000001$; $r=-0,769700$, $p<0,000001$), BISAP ($R=-0,608320$, $p=0,000221$; $r=-0,597774$, $p=0,049098$), SOFA ($R=-0,777182$, $p<0,000001$; $r=-0,720617$, $p<0,000001$), Balthazar ($R=-0,631497$, $p=0,037162$; $r=-0,782614$, $p=0,004406$).

Ефекти H_2S варіюються від фізіологічних, цитопротекторних ефектів при низьких концентрації до цитотоксичних ефектів при вищих [291]. H_2S є критичним регулятором функцій серцево-судинної системи і грає захисну роль в патогенезі і розвитку серцево-судинних захворювань [268]. H_2S зменшує пероксидне окиснення ліпідів в міокарді і нирках при ішемії-реперфузії [188, 335] і, таким чином, має захисні ефекти щодо АФК/АФН-опосередкованого пошкодження мембран і білків. H_2S покращує функцію нирок при ішемічно-реперфузійному пошкодженні шляхом протизапальної, антиапоптотичної і антиоксидаційної дії [67]. H_2S має цитопротективну дію в печінці [167] і легнях [170]. H_2S захищає β -клітини ПЗ від апоптотичної загибелі, яка викликана високим вмістом глюкози [251].

Враховуючи цитопротективну дію H_2S , було оцінено зв'язок концентрації H_2S з органною дисфункцією при ГП.

Рівень H_2S у сироватці крові суттєво зменшувалася у хворих на ГП, в яких перебіг захворювання ускладнювався легеневою ($F=20,516$, $p=0,00009$), серцево-судинною ($F=37,766$, $p<0,00001$), нирковою ($F=18,616$, $p=0,00006$), поліорганною ($F=28,444$, $p<0,00001$) дисфункцією.

У хворих на легкий ГП концентрація H_2S у сироватці крові практично не змінювалася протягом двох тижнів вимірювання і не відрізнялася від значень здорових осіб при надходженні і на чотирнадцяту добу, на 3-7-му – була дещо нижчою (табл.4.6.5).

Таблиця 4.6.5 – Концентрація H_2S (мкмоль/л) ($M \pm SD$) у сироватці крові хворих на ГП

Термін обстеження	Групи обстежених			
	контроль (n=20)	легкий ГП (n=10)	ГП середньої тяжкості (n=9)	тяжкий ГП (n=13)
1-а доба	87,34±4,99	84,38±7,49	74,62±4,21* [△]	66,84±3,63* [◆]
3-а доба		78,01±10,05*	77,37±9,98* [△]	69,15±5,11* [◆]
7-а доба		80,10±9,91* (n=9)	80,48±7,45* [△]	67,78±4,43* [◆] (n=11)
14-а доба		84,410±8,40 (n=7)	77,54±9,66* [△]	66,22±4,10 ^{△*◆} (n=9)

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. △ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з легким ГП ($p < 0,05$).
6. △ – істотність різниці порівняно з тяжким ГП ($p < 0,05$).

У пацієнтів із ГП середньої тяжкості рівень H_2S був стабільно нижчим від норми протягом перших чотирнадцяти діб перебування у лікарні, проте від хворих на легкий ГП вірогідно зменшеним тільки у першу добу (табл.4.6.5). На противагу іншим групам у хворих на тяжкий ГП концентрація H_2S у сироватці крові була істотно найнижчою у всі терміни вимірювання (табл.4.6.5).

В якості прикладу наводимо коротку виписку з карти стаціонарного хворого.

Хворий В., 57 років, надійшов у клініку 30.03.16 (карта стаціонарного хворого 8267) зі скаргами на гострий оперізуючий біль в епігастрії, нудоту та багаторазове блювання шлунковим вмістом. Захворів 29.03.16, коли після надуживання алкоголем виник біль в епігастрії з іррадіацією в спину, що не купувався анальгетиками. Болі мали наростаючий характер і бригадою швидкої допомоги був доставлений у клініку.

При надходженні загальний стан хворого тяжкий. Тяжкість стану хворого за шкалою APACHE II – 11 пунктів, тяжкість органної дисфункції за шкалою SOFA – 7 пунктів, тяжкість панкреатиту за шкалою Ranson – 5 пунктів, тяжкість панкреатиту за шкалою BISAP – 3 пункти. Хворий збуджений. Шкіра та склери блідо-рожевого кольору. Видимі слизові сухі. Аускультативно в легенях вислуховується жорстке дихання, у нижніх відділах з обох сторін не вислуховується, ЧД 28 в 1 хв. Серцеві тони чисті, ритмічні, звучні. АТ 90/60 мм рт. ст., ЧСС 120/хв, температура тіла $37,5^{\circ}C$. Живіт збільшений в розмірах, здутий, болючий в надчревній ділянці.

ФГДС: Хронічний гіпертрофічний гастрит.

Рентгеноскопія органів черевної порожнини: значний метеоризм тонкої та товстої кишок. Чаш Kloiber не візуалізовано.

Ультрасонографія: Печінка на 1,5 см виступає з під краю реберної дуги, структура однорідна, ехогенність підвищена. Жовчний міхур застійний, стінка не потовщена, конкрементів не містить. Підшлункова залоза з набряком у всіх відділах, ехогенність знижена. Парапанкреатично

визначається рідинне скупчення, яке простежується від тіла, хвоста ПЗ до селезінки. По фланках живота незначна кількість вільної рідини. Селезінка без особливостей. Нирки розташовані типово, не блоковані, паренхіма обох нирок збережена.

Рентгеноскопія органів грудної клітки: у синусах плевральної порожнини з обох боків рідина в помірній кількості.

Загальноклінічний аналіз крові: еритроцити – 4,8 Т/л; гемоглобін – 163 г/л; лейкоцити – 12,0 Г/л, п – 3, с – 58, л – 31, м – 8, тромбоцити 322 Г/л: дискоцити – 47, дискоехіноцити – 33, сфероцити – 14, сфероехіноцити – 6, біполярні форми – 0, сума активних форм тромбоцитів – 53, кількість тромбоцитів залучених в агрегати – 15, кількість малих агрегатів – 33, кількість середніх та великих агрегатів – 9.

Біохімічний аналіз крові: білірубін – 11,6 мкМ/л; загальний білок – 61,6 г/л; глюкоза – 6,3 ммМ/л; креатинін – 182 мкМ/л, сечовина – 8,3 ммМ/л; калій – 3,6 ммМ/л, натрій – 138 ммМ/л, кальцій 2,11 ммМ/л, АсАТ – 31 Од/л, АлАТ – 52 Од/л, азот сечовини – 14,58 ммоль/л, СРБ – 253,5 мг/л, ЛДГ – 713 Од/л, Р-амілаза – 291 Од/л, ліпаза – 497,3 Од/л, сечова кислота – 0,82 ммМ/л, γ -ГТТ – 261,4 Од/л.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 70%; фібриноген – 5,8 г/л; АЧТЧ – 28 сек; МНВ – 1,3; АЧР – 59 сек; ТЧ – 10 сек; РФМК – 196 мг/мл; D-димери – 5432 нг/мл; час XIIа-залежного фібринолізу – 143 хв, АТ III – 56%. Нt – 0,46 л/л.

Кислотно-основний стан: рН 7,30; p_{aO_2} 74 мм рт. ст.; p_{CO_2} арт 28 мм рт. ст.; BE = -6,5 ; SB 20 ммоль/л; АВ 22 ммоль/л.

Цитокіни: ІЛ-2 – 5,7 пг/мл; ІЛ-6 – 138,9 пг/мл; ФНП- α – 10,2 пг/мл. H_2S – 67,64 мкмоль/л.

Враховуючи скарги хворого, анамнез захворювання, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження встановлено клінічний діагноз: гострий панкреатит, тяжкий перебіг. Синдром поліорганної дисфункції: серцево-судинна, респіраторна та ниркова.

Хворому проводилося лікування: інфузійна терапія (старт 20 мл/кг МТ, а в подальшому 1-1,5 мл/кг МТ) збалансованими кристалоїдними препаратами з нутриційною терапією, антибіотикотерапія (ертапенем), мультимодальна аналгезія (комбінація пролонговано перидуральної анестезії з наркотичними анальгетиками та нестероїдними протизапальними препаратами), апротинін (200000) – 5 діб.

На третю добу стан пацієнта залишався тяжким. Турбували болі в епігастрії, здуття живота, невідходження газів. Тяжкість стану хворого за шкалою APACHE II – 11 пунктів, тяжкість органної дисфункції за шкалою SOFA – 7 пунктів. Загальноклінічний аналіз крові: еритроцити – 3,6 Т/л; гемоглобін – 114 г/л; лейкоцити – 10,6 Г/л, п – 13, с – 50, л – 27, м – 10, тромбоцити 253 Г/л: дискоцити – 50, дискоехіноцити – 35, сфероцити – 11, сфероехіноцити – 4, біполярні форми – 0, сума активних форм тромбоцитів – 50, кількість тромбоцитів залучених в агрегати – 16, кількість малих агрегатів – 28, кількість середніх та великих агрегатів – 9.

Біохімічний аналіз крові: білірубін – 13,0 мкм/л; загальний білок – 54,5 г/л; глюкоза – 5,2 мм/л; креатинін – 172 мкм/л, сечовина – 8,2 мм/л; калій – 3,0 мм/л, натрій – 136 мм/л, кальцій 2,31 мм/л, АсАТ – 26 Од/л, АлАТ – 17 Од/л, СРБ – 223,2 мг/л, ЛДГ – 434 Од/л, Р-амілаза – 233 Од/л, ліпаза – 497,3 Од/л, сечова кислота – 0,72 мм/л, γ -ГТТ – 164,2 Од/л.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 70%; фібриноген – 4,8 г/л; АЧТЧ – 54 сек; МНВ – 1,7; АЧР – 57 сек; ТЧ – 16 сек; РФМК – 178 мг/л; D-димери – 4321 нг/мл; час XIIa-залежного фібринолізу – 132 хв, АТ III – 54%.

Цитокіни: ІЛ-2 – 6,0 пг/мл; ІЛ-6 – 137,7 пг/мл; ФНП- α – 10,4 пг/мл. H_2S – 68,25 мкмоль/л.

Комп'ютерна томографія: підшлункова залоза значно потовщена в розмірах, виражені рідинні включення парапанкреатично допереду від тіла ПЗ, інфільтрація жирової клітковини в проекції малого чепця, рідинне скупчення до 90 мм в воротах селезінки.

На 7-му добу лікування стан пацієнта вдалося стабілізувати: при пальпації болі в епігастрії зменшилися, аускультативно – вислуховуються перистальтичні шуми. Тяжкість стану хворого за шкалою APACHE II – 10 пунктів, тяжкість органної дисфункції за шкалою SOFA – 7 пунктів. Залишалися вираженими прояви запалення: кількість лейкоцитів в периферичній крові – 9,6 Г/л; СРБ – 137,2 мг/л; ІЛ-6 – 122,6 пг/мл, ІЛ-2 – 3,22 пг/мл, ФНП- α – 10,88 пг/мл, H_2S – 68,48 мкмоль/л, ознаки гіперкоагуляції: АЧР – 53 сек; ТЧ – 18 сек; фібриноген – 5,3 г/л; АЧТЧ – 52 сек; МНВ – 1,5; РФМК – 159 мг/л; D-димери – 3421 нг/мл; час ХПа-залежного фібринолізу – 123 хв, АТ III – 56%.

На 14 добу лікування:

Ультрасонографія: набряк ПЗ зменшився, ехогеність помірно знижена. Рідинне скупчення в хвості ПЗ зменшилося. Рідини в компартаментах черевної порожнини не виявлено.

Рентгенологічне обстеження органів грудної клітки патологічних змін не виявлено.

Комп'ютерна томографія з контрастним підсиленням: підшлункова залоза залишається з помірним набряком, залишкові рідинні включення парапанкреатично допереду від тіла ПЗ, рідинне скупчення до 10 мм в воротах селезінки.

Загальноклінічний аналіз крові: еритроцити – 3,85 Т/л; гемоглобін – 117 г/л; лейкоцити – 9,1 Г/л, п – 6, с – 65, л – 24, м – 5, тромбоцити – 275 Г/л; дискоцити – 60, дискоехіноцити – 25, сфероцити – 11, сфероехіноцити – 4, біполярні форми – 0, сума активних форм тромбоцитів – 40, кількість тромбоцитів залучених в агрегати – 14, кількість малих агрегатів – 22, кількість середніх та великих агрегатів – 8.

Біохімічний аналіз крові: білірубін – 37,4 мкм/л; загальний білок – 72,5 г/л; глюкоза – 8,3 мм/л; креатинін – 34 мкм/л, сечовина – 3,1 мм/л; калій – 4,2 мм/л, натрій – 138 мм/л, кальцій – 2,35 мм/л, АсАТ – 28 Од/л, АлАТ –

22 Од/л, СРБ – 97,0 мг/л, ЛДГ – 41 Од/л, Р-амілаза – 121 Од/л, ліпаза – 84 Од/л, сечова кислота – 0,26 мМ/л, γ -ГТТ – 29 Од/л.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 79%; фібриноген – 5,1 г/л; АЧТЧ – 22 сек; МНВ – 1,4; АЧР – 84 сек; ТЧ – 18 сек; РФМК – 169 мг/л; D-димери – 3452 нг/мл; час XIIa-залежного фібринолізу – 123 хв, АТ III – 45%.

Цитокіни: ІЛ-2 – 1,9 пг/мл; ІЛ-6 – 116,6 пг/мл; ФНП- α – 11,0 пг/мл. H_2S – 67,12 мкмоль/л.

Тривало продовжувалася консервативна терапія, у подальшому хворий переведений на лікування за місцем проживання.

4.7 Прогнозування органної дисфункції у хворих на ГП

За допомогою дискримінантного аналізу були здійснена спроба визначити параметри запалення і гемостазу, які можуть впливати на виникнення органної дисфункції у хворих на ГП. При цьому ці чинники впливають, зазвичай, комплексно, а не поодинці.

Так у розвитку ниркової недостатності з оцінених 17 показників гемостазу і запалення провідну роль грають зниження активності АТ III і високі концентрації ІЛ-6 і ФНП- α (табл.4.7.1), легеневої дисфункції – високий рівень РФМК і подовження ТЧ (табл.4.7.2), серцево-судинної недостатності – збільшення відсотка активованих тромбоцитів, пригнічення фібринолізу, подовження ТЧ (табл.4.7.3).

Враховуючи результати множинної регресії вирішено визначити можливість використання означених показників для прогнозування виникнення органної дисфункції у хворих на ГП. Проте, деякі показники окремо можна було використати для прогнозування тільки легеневої і ниркової недостатності.

Таблиця 4.7.1 – Результати дискримінантного аналізу щодо внеску показників запалення і гемостазу у розвиток ниркової дисфункції у хворих на ГП

Підсумки аналізу дискримінантних функцій Шаг 6, Змінних у моделі: 6; групування: ниркова недостатність (2 групи) Лямбда Wilks: ,50352 при бл. F (6,58)=9,5316 p< ,0000						
N=65	Лямбда Wilks	Окрема лямбда	F-виключ. (1,58)	p-рів.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
АТ III	0,669249	0,752361	19,09067	0,000052	0,158189	0,841811
НЛС	0,536981	0,937680	3,85476	0,054406	0,860709	0,139291
ІІ-6	0,554196	0,908552	5,83783	0,018854	0,478265	0,521735
ФНП-α	0,551074	0,913700	5,47815	0,022716	0,135678	0,864322
% тромбоцитів в агрегатах	0,527596	0,954359	2,77377	0,101213	0,377827	0,622173
СРБ	0,516703	0,974479	1,51899	0,222745	0,615242	0,384758

Таблиця 4.7.2 – Результати дискримінантного аналізу щодо внеску показників запалення і гемостазу у розвиток легеневої дисфункції у хворих на ГП

Підсумки аналізу дискримінантних функцій Шаг 7, Змінних у моделі: 7; групування: легенева недостатність (2 групи) Лямбда Wilks: ,43168 при бл. F (7,57)=10,720 p< ,0000						
N=65	Лямбда Wilks	Окрема лямбда	F-виключ. (1,57)	p-рів.	Толер.	1-толер. (R-кв.)
ФНП-α	0,431967	0,999340	0,037624	0,846891	0,196308	0,803692
РФМК	0,482033	0,895545	6,648397	0,012532	0,396116	0,603884
ТЧ	0,494497	0,872973	8,294143	0,005594	0,243979	0,756021
% активованих тромбоцитів	0,449375	0,960628	2,336192	0,131929	0,213339	0,786661
час XIIa-залежного фібринолізу	0,450386	0,958471	2,469692	0,121596	0,456334	0,543666
НЛС	0,447376	0,964920	2,072277	0,155467	0,919914	0,080086
СРБ	0,441070	0,978716	1,239551	0,270231	0,638995	0,361005

Таблиця 4.7.3 – Результати дискримінантного аналізу щодо внеску показників запалення і гемостазу у розвиток серцево-судинної дисфункції у хворих на ГП

Підсумки аналізу дискримінантних функцій Шаг 10, Змінних у моделі: 10; групування: серцево-судинна недостатність (2 групи) Лямбда Wilks: ,09099 прибл. F (10,54)=53,949 p<0,0000						
N=65	Лямбда Wilks	Окрема лямбда	F- виключ. (1,54)	p-рів.	Толер.	1- толер. (R-кв.)
% активованих тромбоцитів	0,127520	0,713507	21,68247	0,000021	0,373516	0,626484
час XIIa-залежного фібринолізу	0,128502	0,708057	22,26508	0,000017	0,819499	0,180501
ТЧ	0,118701	0,766521	16,44816	0,000162	0,669493	0,330507
РФМК	0,097198	0,936096	3,68637	0,060148	0,258343	0,741657
НЛС	0,094757	0,960206	2,23790	0,140486	0,884175	0,115825
D-димери	0,091800	0,991140	0,48270	0,490180	0,377008	0,622992
протромбіновий індекс	0,094039	0,967541	1,81157	0,183944	0,806368	0,193632
АЧТЧ	0,093760	0,970417	1,64620	0,204957	0,546644	0,453356
H ₂ S	0,092888	0,979533	1,12829	0,292869	0,552545	0,447455
MNV	0,092781	0,980662	1,06481	0,306720	0,786237	0,213763

Крива ROC показала хорошу точність рівнів РФМК у плазмі крові для прогнозування легеневої дисфункції (рис.4.7.1, табл.4.7.4) з пороговим рівнем у 137,50 нг/л.

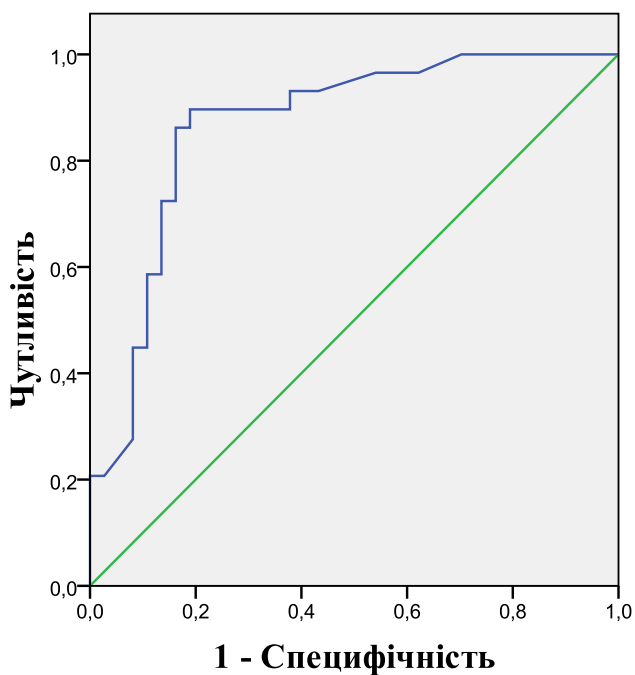


Рисунок 4.7.1 – ROC-крива для визначення прогностичного значення РФМК при легеневій недостатності у хворих на ГП

Таблиця 4.7.4 – Координати ROC-кривої для визначення прогностичного значення РФМК при легеневій дисфункції у хворих на ГП

Позитивне, якщо більше або дорівнює	Чутливість	1 - Специфічність
48,000000	1,000	1,000
57,000000	1,000	,973
65,500000	1,000	,946
66,500000	1,000	,919
69,000000	1,000	,892
73,500000	1,000	,865
76,500000	1,000	,811
79,500000	1,000	,784
84,000000	1,000	,730
86,500000	1,000	,703
89,500000	,966	,622
94,000000	,966	,595
97,000000	,966	,541
99,500000	,931	,432
101,500000	,931	,405
104,000000	,931	,378
106,500000	,897	,378

107,500000	,897	,351
109,500000	,897	,324
111,500000	,897	,297
115,000000	,897	,270
122,000000	,897	,216
127,000000	,897	,189
132,500000	,862	,189
137,500000	,862	,162
141,000000	,828	,162
144,500000	,793	,162
145,500000	,759	,162
147,500000	,724	,162
152,500000	,724	,135
157,500000	,655	,135
160,500000	,621	,135
164,000000	,586	,135
167,000000	,586	,108
168,500000	,517	,108
171,500000	,483	,108
175,000000	,448	,108
176,500000	,448	,081
179,500000	,379	,081
184,000000	,345	,081
186,500000	,310	,081
187,500000	,276	,081
189,500000	,241	,054
193,000000	,207	,027
195,500000	,207	,000
196,500000	,172	,000
198,000000	,103	,000
204,000000	,034	,000
210,000000	,000	,000

Після визначення факторів, з допомогою яких можна спрогнозувати розвиток дихальної недостатності у хворих на ГП, важливим є надати діагностичну характеристику цих параметрів за чутливістю і специфічністю показників.

Чутливість визначення РФМК для прогнозування легеневої дисфункції склала 86,2%, а специфічність – 83,8%, з позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65% і 88,57%.

Чутливість визначення ІЛ-6 для прогнозування ниркової дисфункції склала 76%, а специфічність – 78% (пороговий рівень 111,30 пг/мл) (рис.4.7.2, табл.4.7.5) з позитивною і негативною прогностичною цінністю 67,86% і 84,21%.

Таким чином, концентрації РФМК і ІЛ-6 можна використати для прогнозування виникнення легеневої і ниркової дисфункції у хворих на ГП.

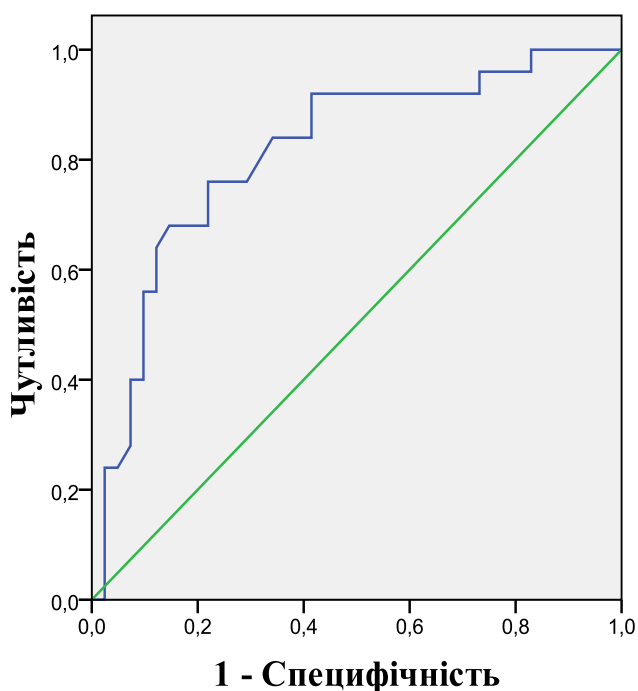


Рисунок 4.7.2 – ROC-крива для визначення прогностичного значення ІЛ-6 при нирковій недостатності у хворих на ГП

Таблиця 4.7.5 – Координати ROC-кривої для визначення прогностичного значення ІЛ-6 при нирковій дисфункції у хворих на ГП

Позитивне, якщо більше або дорівнює	Чутливість	1 - Специфічність
62,600000	1,000	1,000
64,400000	1,000	,976
66,450000	1,000	,951
68,700000	1,000	,927
70,400000	1,000	,902
71,800000	1,000	,878
76,850000	1,000	,829
81,700000	,960	,829
83,850000	,960	,805
85,850000	,960	,780
86,450000	,960	,756
87,300000	,960	,732
88,250000	,920	,732
89,150000	,920	,707
89,800000	,920	,683
90,500000	,920	,634
91,800000	,920	,610
95,650000	,920	,585
99,700000	,920	,415
100,900000	,880	,415
101,700000	,840	,415
103,500000	,840	,366
106,800000	,840	,341
109,250000	,760	,293
110,150000	,760	,268
110,850000	,760	,244
111,300000	,760	,220
111,550000	,720	,220
115,200000	,680	,220
119,950000	,680	,171
121,150000	,680	,146
121,400000	,640	,122
121,700000	,600	,122
122,000000	,560	,122
122,300000	,560	,098
123,950000	,520	,098
125,900000	,480	,098

127,450000	,440	,098
128,700000	,400	,098
130,500000	,400	,073
134,400000	,360	,073
137,700000	,320	,073
138,850000	,280	,073
139,250000	,240	,049
142,450000	,240	,024
146,100000	,200	,024
147,850000	,160	,024
148,850000	,120	,024
157,200000	,080	,024
168,350000	,040	,024
174,950000	,000	,024
179,700000	,000	,000

Отже, для ГП характерні процеси системного запалення і суттєві порушення у системі гемостазу, які посилюють один одного при зростанні тяжкості захворювання, і зумовлюють виникнення органної дисфункції за рахунок токсичних запальних впливів і порушення мікроциркуляції на тлі прокоагулянтного стану. Тому у комплекс лікування хворих на ГП доцільним є введення препаратів з протизапальною і антикоагуляційною дією.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях автора:

1. Підгірний Б. Я. Функціональний стан тромбоцитів у хворих з гострим панкреатитом / Б. Я. Підгірний // Науковий вісник Ужгородського університету (серія „Медицина”). – 2016. – №2(54). – С. 116-118.
2. Підгірний Б. Я. Роль мікротромбування органів у хворих з гострим панкреатитом у формуванні поліорганної дисфункції / Б. Я. Підгірний // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №3(66). – С. 95-98.
3. Підгірний Б. Я. Зміни функціонального стану тромбоцитів у хворих з гострим панкреатитом / Б. Я. Підгірний // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2016. – №2. – С.23-28.

4. Підгірний Б. Я. Динаміка функціонального стану тромбоцитів у хворих на гострий панкреатит / Б. Я. Підгірний // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №8. – С.116-118.
5. Чуклин С. Н. Влияние эноксапарина на процессы воспаления и гемостаза у больных тяжелым острым панкреатитом / С. Н. Чуклин, **Б. Я. Пидгирный** // MEDICUS. – 2017. – №2(14). – С.71-78.
6. Підгірний Б. Я. Гемостазіологічні порушення і протизапальна терапія у хворих на гострий панкреатит / Б. Я. Підгірний // Медицина неотложных состояний. – 2017. – №2. – С.
7. Chooklin S. Correlation of coagulation indicators with inflammatory markers in the acute pancreatitis patients / S. Chooklin, **В. Pidhirnyy** // Pancreatology. – 2016. – Vol.16, Issue 4, Suppl. – S165.
8. Risk factors of portal vein thrombosis in acute pancreatitis / S. Chooklin, **В. Pidhirnyy**, I. Osmilovska, O. Usach // Pancreatology. – 2016. – Vol.16, Suppl. – S91-S92.

РОЗДІЛ 5

КОРЕКЦІЯ ГЕМОСТАЗІОЛОГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ І ПРОТИЗАПАЛЬНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ

Головними цілями терапії при ГП є запобігання системних ускладнень захворювання, попередження інфікування при розвитку некрозу.

Поліпшення результатів лікування тяжкого ГП в останні роки пов'язано не стільки з удосконаленням техніки хірургічних втручань і проведення інтенсивної терапії, скільки з розпрацюванням раціональної стратегії ведення цих хворих. Дуже важливим моментом було розуміння того факту, що панкреонекроз, навіть інфікований, не є показанням до термінового хірургічного втручання.

Так як патофізіологічні механізми розвитку ГП остаточно не вивчені, тому лікування хворих на ГП часто носить симптоматичний характер. Відповідно до міжнародних рекомендацій, симптоматична терапія складається з інфузійної терапії, знеболюючих, антибіотиків за показаннями, і лікування органної дисфункції (штучна вентиляція легень, гемофільтрація, кардіоциркуляційна підтримка та ін.). Проте у різних країнах існують свої підходи, часто протилежні, до лікування хворих на ГП.

Комплекс консервативного лікування хворих на ГП залежав від тяжкості захворювання і включав наступні компоненти:

1. Режим спраги і голоду.
2. Адекватне знеболення.
3. Інтенсивна терапія, яка спрямована на відновлення ОЦК, регідратацію, гемореокорекцію, корекцію дизелектримії і порушень кислотно-основної рівноваги, підтримку оптимального рівня надходження кисню в організм хворого кардіотонізуючою та респіраційною терапією.
4. Пригнічення секреторної функції підшлункової залози.
5. Антиферментна терапія.

6. Антибактерійна профілактика і терапія.
7. Ендоскопічне введення назосюнального зонда для декомпресії, лаважу кишок, ентерального харчування.
8. Детоксикація.
9. Нутриційна підтримка.

Початок і прогресування ГП супроводжується системною запальною і коагуляційною активацією і порушення мікроциркуляції у ПЗ й інших органах. Це проявляється в основному при тяжкому перебігу ГП, що було підтверджено нашими дослідженнями. Тому у комплексну терапію частини хворих на тяжкий ГП і ГП середньої тяжкості з метою поєднаною антикоагуляційної і протизапальної дії включалися низькомолекулярні гепарини, враховуючи їх подвійну дію.

Ми застосовували еноксапарин у лікуванні 66 хворих (основна група) (35 на ГП середньої тяжкості і 31 – тяжкий) у дозі 40 мг підшкірно раз на добу протягом 13-14 діб. Геморагічних ускладнень і тромбоцитопенії при цьому не спостерігали. Результати лікування порівнювали із хворими, які отримували подібне лікування, але без еноксапарину (група порівняння). Групи були тотожними за вихідними параметрами при надходженні в лікарню.

5.1 Результати застосування еноксапарину у хворих на ГП середньої тяжкості

При ГП середньої тяжкості в основній групі АЧТЧ знижувався протягом семи діб, досягаючи показників нижче норми, а до кінця другого тижня повертався до вихідних нормальних значень (табл.5.1.1). Водночас він був вірогідно нижчим з 3-ої по 14-ту доби порівняно з групою порівняння.

Протромбінний індекс вірогідно зріс у хворих при лікуванні еноксапарином до кінця першого тижня і утримувався у сталих величинах до

14-ої доби, проте він був нижчим за показники здорових осіб, але перевищував у цей період рівень групи порівняння (табл.5.1.1).

Таблиця 5.1.1 – Показники системи гемостазу ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на ГП середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином

Показник	Термін обстеження	Групи обстежених		
		ГП середньої тяжкості		контроль (n=11)
		з НМГ (n=14)	без НМГ (n=10)	
АЧТЧ (сек)	1-а доба	35,29±9,69	36,60±2,99	38,82±1,66
	3-а доба	31,88±7,54 [♦]	43,00±2,91*	
	7-а доба	29,57±4,91* ^{♦#}	41,70±4,19*	
	14-а доба	36,71±5,85 ^{♦Δ∇}	45,50±2,55*	
ПІ (%)	1-а доба	67,79±13,20*	70,30±12,42*	97,27±3.61
	3-а доба	69,64±13,43*	70,90±8,05*	
	7-а доба	76,57±9,03* ^{♦#Δ}	67,30±2,91*	
	14-а доба	75,57±9,05* [♦]	65,80±2,57*	
МНВ	1-а доба	1,46±0,29*	1,40±0,26*	1,04±0,23
	3-а доба	1,51±0,38*	1,27±0,08*	
	7-а доба	1,82±0,35* ^{♦#Δ}	1,50±0,17*	
	14-а доба	1,95±0,40* ^{♦#Δ}	1,58±0,16*	
ТЧ (сек)	1-а доба	53,14±6,40*	54,20±4,76*	33,87±2,61 (n=15)
	3-а доба	56,36±6,28* [♦]	71,80±6,56*	
	7-а доба	50,36±4,25* ^{♦Δ}	71,20±6,27*	
	14-а доба	51,43±9,06* ^{♦Δ}	70,70±6,57*	
фібриноген (г/л)	1-а доба	3,96±1,24*	3,82±0,74*	2,83±0.43
	3-а доба	3,48±0,73*	3,25±0,86	
	7-а доба	3,11±0,45 [#]	2,75±1,29	
	14-а доба	2,71±1,05 ^{#Δ}	2,79±0,68	
активність АТ ІІІ (%)	1-а доба	67,00±3,49*	66,50±2,88*	91,45±13.18
	3-а доба	69,86±3,46* [♦]	62,50±4,01*	
	7-а доба	70,71±2,43* ^{♦#}	63,80±4,29*	
	14-а доба	77,71±2,92* ^{♦#Δ∇}	65,90±3,11*	

час ХІа-залежного фібринолізу (хв)	1-а доба	219,64±27,51*	228,90±18,40*	10,64±4,34
	3-а доба	180,50±20,32* [#]	218,90±20,32*	
	7-а доба	172,50±23,63* [#]	200,90±49,79*	
	14-а доба	158,64±24,15* ^{#Δ◇}	218,20±46,90*	
РФМК (мг/л)	1-а доба	96,21±14,70*	98,60±15,52*	32,09±4,61
	3-а доба	88,50±11,80* [◆]	119,60±11,69*	
	7-а доба	81,79±10,74* ^{#Δ}	134,30±5,36*	
	14-а доба	73,57±11,02* ^{#Δ◇}	120,70±7,54*	
D-димери (нг/мл)	1-а доба	5675,50±573,38*	5612,10±337,67*	90,55±50,37
	3-а доба	4912,93±501,93* [#]	5960,50±485,87*	
	7-а доба	3725,50±719,21* ^{#Δ}	6425,00±605,81*	
	14-а доба	2578,07±616,99* ^{#Δ◇}	6839,90±649,13*	

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Подібні до показників ПІ були зміни і МНВ в основній групі по відношенню до групи порівняння (табл.5.1.1). Проте, МНВ було істотне більшим від норми протягом усіх двох тижнів.

Тромбіновий час у пацієнтів з ГП середньої тяжкості практично не змінився при лікуванні еноксапарином, водночас, весь час перевищуючи показники норми (табл.5.1.1) – в 1,49-1,66 рази. З 3-ої доби ТЧ у хворих основної групи був істотно нижчим, ніж в групі порівняння – в 1,27-1,41-1,37 рази.

Еноксапарин істотно не впливав на концентрацію фібриногену у плазмі крові хворих на ГП середньої тяжкості, оскільки його рівень

нормалізовувався в обох групах пацієнтів вже на сьому добу, а в групі порівняння навіть на третю (табл.5.1.1).

Активність АТ у хворих три при застосуванні еноксапарину достовірно зростала від сьомої до чотирнадцятої доби, перевищуючи показники групи порівняння на 3-7-14 добу, проте не досягаючи активності, яка спостерігалася у здорових осіб (табл.5.1.1). Наприкінці другого тижня активність АТ III у пацієнтів основної групи була нижчою від норми в середньому на 17,75%.

Призначення низькомолекулярного гепарину хворим на ГП середньої тяжкості також зменшувало час XIIa-залежного фібринолізу, починаючи з третьої доби від початку введення, зменшившись до кінця другого тижня в 1,38 рази (табл.5.1.1). Проте, час лізису еуглобулінових згустків залишався значно вищим від норми, хоча і вірогідно нижчим ві показників групи порівняння.

Застосування еноксапарину також сприяло зниженню у хворих з третьої доби концентрації D-димерів, а з сьомої – РФМК (табл.5.1.1). Причому, з третьої доби ці показники активування згортання крові були істотно нижчими в основній групі, ніж в групі порівняння.

Таким чином, введення у комплекс лікування хворих на ГП середньої тяжкості еноксапарину підвищувало активність АТ III, протромбіновий індекс, покращувало фібриноліз, зменшувало кількість продуктів деградації фібрину.

Водночас, вважається що НМГ мало впливають на тромбоцити. Проте, оцінювання деяких компонентів тромбоцитарної ланки гемостазу у хворих на ГП середньої тяжкості при застосуванні еноксапарину, дозволило відзначити нормалізацію у пацієнтів наприкінці другого тижня лікування відсотка дискоцитів, активованих форм тромбоцитів (табл.5.1.2). Проте, ще залишалася збільшеною кількість тромбоцитів, залучених в агрегати, хоча вона і зменшилася вірогідно, порівняно з початком лікування. Зменшення прокоагуляційного впливу тромбоцитів було істотним порівняно з хворими, які не отримували НМГ.

Таблиця 5.1.2 – Кількість звичайних, активованих і залучених в агрегати тромбоцитів (%) ($M \pm SD$) у крові хворих на ГП середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином

Тромбоцити	Термін обстеження	Групи обстежених		
		ГП середньої тяжкості		контроль (n=12)
		з НМГ (n=14)	без НМГ (n=10)	
Дискоцити	1-а доба	56,29±5,22*	56,60±4,81*	87,40±2,69
	3-а доба	65,00±4,24*♦#	59,50±5,52*	
	7-а доба	73,93±4,12*♦#Δ	63,60±3,69*	
	14-а доба	85,00±3,40*♦#Δ◇	63,70±6,63*	
Активовані форми	1-а доба	43,71±5,22*	43,40±4,81*	12,60±2,69
	3-а доба	35,64±4,10*♦#	40,50±5,52*	
	7-а доба	26,07±4,12*♦#Δ	36,40±3,69*	
	14-а доба	15,00±3,40*♦#Δ◇	36,30±6,63*	
Тромбоцити, які залучені в агрегати	1-а доба	13,71±1,33*	12,50±1,58*	7,15±1,36
	3-а доба	11,36±1,50*#	11,80±1,69*	
	7-а доба	9,29±1,54*♦#Δ	11,00±1,24*	
	14-а доба	9,29±1,54*♦#Δ	10,60±1,51*	

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Враховуючи також протизапальний вплив НМГ, були оцінені маркери запалення, включаючи концентрації прозапальних цитокінів у хворих на ГП середньої тяжкості. Рівень ІЛ-2 у сироватці крові пацієнтів при застосуванні еноксапарину знизився на чотирнадцяту добу, проте не досягнув нормальних величин, водночас дещо перевищуючи концентрацію хворих групи порівняння (табл.5.1.3).

Таблиця 5.1.3 – Маркери запалення ($M \pm SD$) у крові хворих на ГП середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином

Показник	Термін обстеження	Групи обстежених		
		ГП середньої тяжкості		контроль (n=11)
		з НМГ (n=14)	без НМГ (n=10)	
ІЛ-2 (пг/мл)	1-а доба	4,29±0,36*	4,22±0,40*	2,49±0,15
	3-а доба	4,34±0,39*	4,25±0,93*	
	7-а доба	3,96±0,68*♦	3,39±0,46*	
	14-а доба	3,30±0,64*#Δ	2,85±0,45	
ІЛ-6 (пг/мл)	1-а доба	103,34±11,32*	96,56±14,38*	7,64±3,44
	3-а доба	93,35±16,13*♦#	128,46±32,96*	
	7-а доба	47,79±15,44*♦#Δ	182,62±50,17*	
	14-а доба	20,56±5,51*♦#Δ◇	46,44±13,09*	
ФНП-α (пг/мл)	1-а доба	6,28±0,66*	6,10±0,34*	2,82±1,01
	3-а доба	7,30±0,87*♦#	7,90±0,74*	
	7-а доба	5,03±0,81*♦#Δ	8,07±0,79*	
	14-а доба	3,07±0,65*♦#Δ◇	4,61±0,43*	
СРБ (мг/л)	1-а доба	205,99±39,65*	189,94±57,86*	1,36±0,06
	3-а доба	155,67±42,95*#	169,93±74,74*	
	7-а доба	91,50±30,91*♦#Δ	146,00±74,78*	
	14-а доба	58,02±31,37*♦#Δ◇	120,05±73,50*	
H ₂ S (мкмоль/л)	1-а доба	75,02±3,52*	74,62±4,21*	87,34±4,99
	3-а доба	77,17±3,82*	77,37±9,98*	
	7-а доба	80,12±4,15*#	80,48±7,45*	
	14-а доба	86,11±3,49*♦#ΔΔ	77,54±9,66*	

Примітки:

1. – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Концентрація ІЛ-6 при введенні НМГ вже вірогідно знижувалася у сироватці крові хворих з третьої доби, сягаючи зменшення на чотирнадцяту добу в 5,03 рази і перевищуючи показники здорових осіб у 2,71 рази. У групі порівняння на 3-7-14 добу рівень ІЛ-6 був вищим за концентрацію основної групи в 1,38-3,82-2,26 рази (табл.5.1.3).

Рівень ФНП- α вірогідно зростав у хворих на ГП середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином на третю добу, але потім істотно знижувався вже на наприкінці першого тижня і нормалізувався до кінця другого (табл.5.1.3). Позитивний вплив еноксапарину на зменшення ФНП- α , враховуючи групу порівняння, виявлявся вже з третьої доби.

Позитивний вплив при введенні НМГ у комплекс лікування хворих на ГП середньої тяжкості проявлявся також істотним зменшенням з третьої доби концентрації у сироватці крові цих пацієнтів С-реактивного білка і зростанням протизапального газотранмітера – H_2S на сьому добу, з нормалізацією його рівня на чотирнадцяту (табл.5.1.3). Вірогідність різниці з групою порівняння виявлялася для СРБ вже на сьому добу, H_2S – на чотирнадцяту.

Отже, застосування еноксапарину у хворих на ГП середньої тяжкості сприяло покращенню показників гемостазу і мало протизапальний ефект (рис.5.1.1, 5.1.2, 5.1.3).

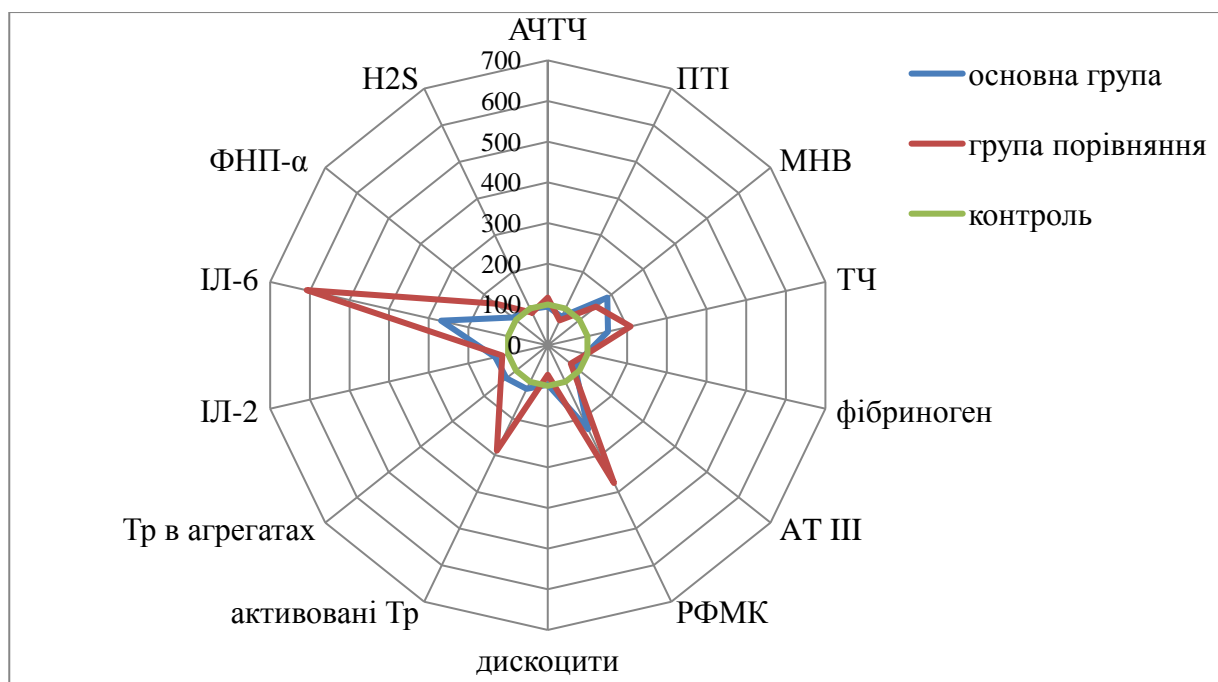


Рисунок 5.1.1 – Зміна показників гемостазу і запалення у хворих на ГП середньої тяжкості після лікування еноксапарином

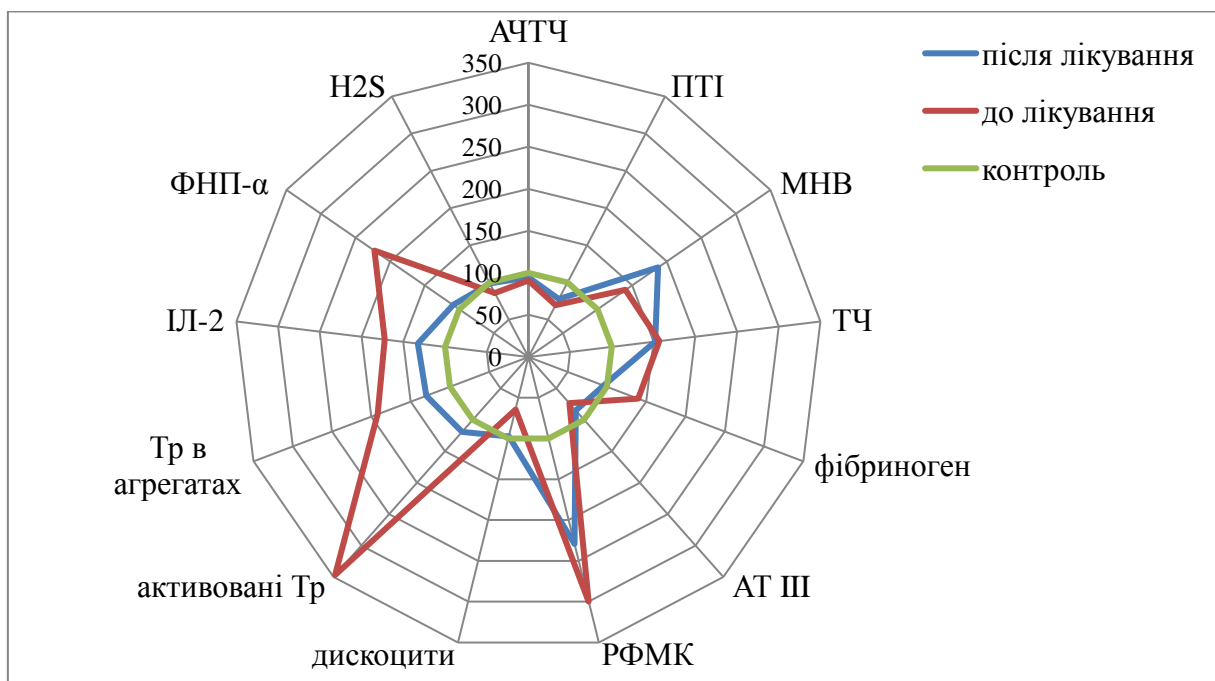


Рисунок 5.1.2 – Зміна показників гемостазу і запалення у хворих на ГП середньої тяжкості при лікуванні еноксапарином

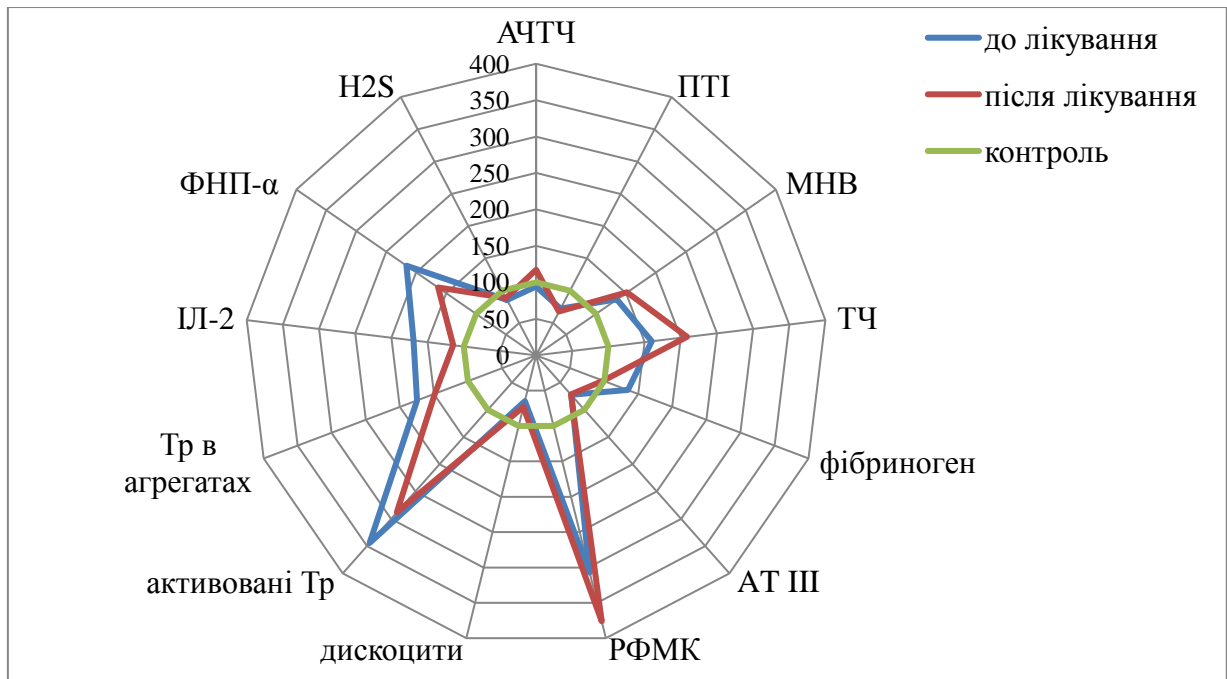


Рисунок 5.1.3 – Зміна показників гемостазу і запалення у хворих на ГП середньої тяжкості при базисному лікуванні

З 98 хворих на ГП середньої тяжкості померло 6, що склало 6,12%. Зокрема помер 1 хворий (2,86%) з 35, в яких у комплексі лікування застосовувався еноксапарин, і 5 (7,94%) – з 63, у лікування яких НМГ не вводили. Отже, призначення еноксапарину у пацієнтів цієї групи призводило до зменшення летальності від 7,94% до 2,86%, проте, ця різниця не була вірогідною ($\chi^2=1,01$; $p=0,3149$).

Водночас, введення НМГ покращувало стан хворих, зменшуючи тяжкість перебігу патологічного процесу. Для цього проведено оцінку тяжкості стану хворих за шкалою АРАСНЕ ІІ. Вже з третьої доби від початку введення еноксапарину тяжкість стіну хворих на ГП істотно зменшувалася як відносно вихідної кількості пунктів, так і по відношенню до групи порівняння (табл.5.1.4).

Таблиця 5.1.4 – Тяжкість стану хворих на ГП середньої тяжкості за шкалою APACHE II ($M \pm SD$) при лікуванні еноксапарином

Термін обстеження	Групи обстежених	
	з НМГ (n=35)	без НМГ (n=63)
1-а доба	9,54±1,01	9,48±1,01
3-а доба	8,94±1,21 ^{#♦}	9,86±1,55 [#]
7-а доба	7,63±1,46 ^{#Δ♦}	9,05±1,94 ^{#Δ}
14-а доба	5,52±1,31 ^{#Δ♦} (n=31)	7,49±1,58 ^{#Δ♦} (n=41)

Примітки:

1. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
2. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
3. ◊ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
4. ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Одним з ключових механізмів некрозу ПЗ при панкреатиті вважається інфаркт через порушення мікроциркуляції і місцеве або поширене формування мікротромбів [87, 321]. Отже, антикоагулянти можуть бути застосовані для запобігання мікротромбозу і відновлення мікроциркуляції. Експериментальні і клінічні дослідження показали, що введення гепарину або НМГ (зазвичай у низьких дозах) може призвести до збільшення коефіцієнта виживання [100], прискорення підшлункової регенерації [275], низької частоти енцефалопатії, а також поліпшення панкреатичної мікроциркуляції [103, 283]. Одночасно НМГ можуть попереджати кишкову мікроциркуляційну дисфункцію, попереджаючи мікротромбоз [115]. Внаслідок цього попереджається бактеріальна транслокація і можливість інфікування некротів.

У 37 хворих на ГП середньої тяжкості було проведено операційні втручання. У 4 пацієнтів, в яких застосовувався еноксапарин, проведено некрсеквестректомію, доповнену в одного хворого спленектомією. Релапаротомію для повторної некрсеквестректомії застосовано в одного

хворого. Малоінвазійні втручання, зокрема, лапароскопічне дронування черевної порожнини з приводу панкреатогенного асциту, виконано чотирьом пацієнтам (рис.5.1.4). Одній хворій проведено ендоскопічну папілосфінктеротомію.



Рисунок 5.1.4 – Лапароскопічна картина при гострому некротичному панкреатиті: стеатонекрози на парієтальній очеревині, панкреатогенний асцит, некротичні зміни у ділянці шлунково-ободової зв'язки

Двадцять вісім хворих із 63, які не отримували в комплексі лікування НМГ, вимагали хірургічного лікування. Проте, тільки у 19 виконано традиційне лапаротомне втручання. У 4 хворих виконано малоінвазійне (лапароскопічно одне) дронування черевної порожнини при панкреатогенному асциті, у 5 хворих – ендоскопічну папілосфінктеротомію (рис.5.1.5), з наступною у двох пацієнтів лапароскопічною холецистектомією (рис.5.1.6). У 19 пацієнтів при некрсеквестрэктомії також було виконано холецистектомію (3 хворих), спленектомію (2), резекцію тонкої кишки (2), спленектомію і холецистектомію (1). Двоє хворих потім вимагали релапаротомій з приводу поширення гнійно-некротичного парапанкреатиту.

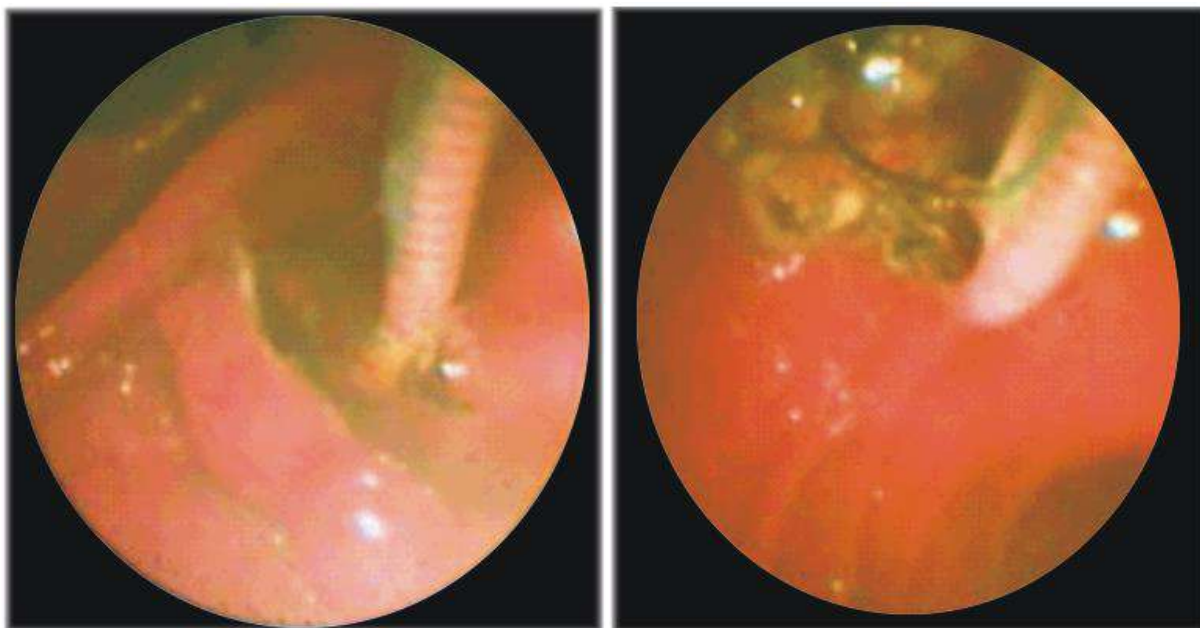


Рисунок 5.1.5 – Папілосфінктеротомія при ГБП (виходять дрібні конкременти)



Рисунок 5.1.6 – Жовчний міхур з множинними конкрементами при ГБП

Таким чином, операційні втручання з приводу інфікованого панкреонекрозу (некрсеквестрэктомія) застосовувалися рідше у хворих на ГП середньої тяжкості, яким вводили еноксапарин ($\chi^2=4,39$; $p=0,0361$). Час видалення некротів і секвестрів практично не відрізнявся в обох групах і склав у середньому при застосуванні еноксапарину $17,00 \pm 8,04$ доби від початку госпіталізації (в групі порівняння $17,05 \pm 5,67$ доби).

5.2 Результати застосування еноксапарину у хворих на тяжкий ГП

Еноксапарин був включений у комплекс лікування 31 з 57 хворих на тяжкий ГП. У двох хворих із важкою нирковою недостатністю еноксапарин вводився у дозі 20 мг.

У хворих на тяжкий ГП (основна група) введення еноксапарину не впливало на рівень протромбінового індекса (табл.5.2.1), який залишався нижче показника здорових осіб, але не відрізнявся від групи порівняння (пацієнти, в яких НМГ при лікуванні не застосовувалися).

Таблиця 5.2.1 – Показники системи гемостазу ($M \pm SD$) у плазмі крові хворих на тяжкий ГП при лікуванні еноксапарином

Показник	Термін обстеження	Групи обстежених		
		тяжкий ГП		контроль (n=11)
		з НМГ (n=19)	без НМГ (n=13)	
АЧТЧ (сек)	1-а доба	24,42±3,96*	27,23±3,72*	38,82±1,66
	3-а доба	31,63±7,71*♦#	52,08±7,64#	
	7-а доба	36,47±7,17*#Δ	53,08±6,01**	
	14-а доба	39,79±6,49*#Δ∇	53,08±8,71**♦	
протромбіновий індекс (%)	1-а доба	75,58±15,49*	79,77±13,61*	97,27±3,61
	3-а доба	76,68±16,77*	81,46±10,38*	
	7-а доба	74,42±13,82*	78,38±11,96*	
	14-а доба	76,37±11,36*	73,31±13,29*	
МНВ	1-а доба	1,34±0,31*	1,29±0,21*	1,04±0,23
	3-а доба	1,47±0,41*	1,61±0,32*	
	7-а доба	1,77±0,37*#Δ	1,63±0,22*	
	14-а доба	2,03±0,47*#Δ∇	1,70±0,20*	
ТЧ (сек)	1-а доба	62,05±3,54*	65,00±5,16*	33,87±2,61 (n=15)
	3-а доба	64,42±3,98*♦	71,85±6,52*	
	7-а доба	61,26±6,33*♦	70,61±11,06*	
	14-а доба	69,68±2,14*#Δ∇	65,54±10,23*	

фібриноген (г/л)	1-а доба	4,77±1,31*	4,12±0,97*	2,83±0,43
	3-а доба	4,13±1,67* ^{♦#}	5,25±1,00*	
	7-а доба	3,28±1,21 ^{#Δ}	4,05±2,46	
	14-а доба	2,97±0,81 ^{♦#Δ}	2,20±1,86*	
активність АТ ІІІ (%)	1-а доба	45,16±5,26*	46,69±7,50*	91,45±13,18
	3-а доба	47,37±4,48*	47,38±13,31*	
	7-а доба	50,00±4,06* ^{#Δ}	48,31±13,51*	
	14-а доба	56,05±5,06* ^{♦#Δ◇}	44,46±9,46*	
час ХІІа-залежного фібринолізу (хв)	1-а доба	212,95±17,63*	200,54±30,14*	10,64±4,34
	3-а доба	212,05±20,70*	196,85±30,26*	
	7-а доба	186,00±21,45* ^{#Δ}	189,38±29,37*	
	14-а доба	160,74±18,96* ^{♦#Δ◇}	196,85±24,22*	
РФМК (мг/л)	1-а доба	178,05±14,64*	167,69±27,20*	32,09±4,61
	3-а доба	168,95±9,48* [#]	166,08±43,18*	
	7-а доба	151,89±13,59* ^{#Δ}	157,30±36,30*	
	14-а доба	123,53±12,67* ^{♦#Δ◇}	161,08±38,01*	
D-димери (нг/мл)	1-а доба	11164,68±2478,95*	10849,00±4251,17*	90,55±50,37
	3-а доба	9253,32±2421,61* [#]	10486,62±5131,49*	
	7-а доба	7931,16±1984,91* ^{♦#Δ}	11148,77±4101,20*	
	14-а доба	5869,05±1975,41* ^{♦#Δ◇}	11183,63±5142,50*	

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

АЧТЧ подовжився до норми вже на сьому добу у хворих основної групи, причому з третьої – був істотно нижчим від тривалості АЧТЧ у пацієнтів групи порівняння (табл.5.2.1).

МНВ при застосуванні НМГ був вищим за норму протягом двох тижнів, перший тиждень подібним до показників групи порівняння. Водночас, на чотирнадцяту добу у хворих на тяжкий ГП (основна група) МНВ зросло порівняно з вихідними даними в 1,51 рази, і перевищувало показник норми в 1,95 рази, групи порівняння – в 1,19 рази (табл.5.2.1).

Тромбіновий час у хворих основної групи протягом першого тижня утримувався на сталих, вище від норми в середньому в 1,81-1,90 рази, величинах, але вірогідно менше на 3-7 добу від показників групи порівняння в 1,12-1,15 рази (табл.5.2.1). Проте, на 14-ту добу ТЧ у пацієнтів основної групи істотно зріс порівняно з кінцем першого тижня (в 1,14 рази) і став достовірно перевищувати показник групи порівняння в 1,06 рази.

Концентрація фібриногену поступово нормалізувалася у хворих на тяжкий ГП при застосуванні еноксапарину вже на сьому добу, але вірогідно перевищуючи рівень у хворих групи порівняння наприкінці другого тижня (табл.5.2.1).

Введення еноксапарину також покращило антикоагуляційні процеси, що відобразилося у підвищенні активності АТ III і скороченні часу лізису еуглобулінових згустків на 7-14 добу (табл.5.2.2). Активність коагуляційних процесів за концентрацією РФМК і D-димерів знижувалася вже з третьої доби, проте залишалася значно високою протягом усіх термінів спостереження.

Введення еноксапарину у комплекс лікування хворих на тяжкий ГП сприяло вірогідному підвищенню кількості дискоцитів, зменшенню відсотка активованих форм тромбоцитів і залучених в агрегати вже з третьої доби лікування (табл.5.2.2). Ці процеси проходили в бік нормалізації показників, і з третьої доби спостерігалася істотна різниця з показниками групи порівняння.

Таблиця 5.2.2 – Кількість звичайних, активованих і залучених в агрегати тромбоцитів (%) ($M \pm SD$) у крові хворих на тяжкий ГП при лікуванні еноксапарином

Тромбоцити	Термін обстеження	Групи обстежених		
		ГП середньої тяжкості		контроль (n=12)
		з НМГ (n=19)	без НМГ (n=13)	
Дискоцити	1-а доба	44,58±4,45*	46,92±4,31*	87,40±2,69
	3-а доба	54,95±5,53* ^{♦#}	49,92±4,63*	
	7-а доба	59,79±5,62* ^{♦#Δ}	53,08±3,86*	
	14-а доба	72,47±5,64* ^{♦#Δ◇}	65,31±5,04*	
Активовані форми	1-а доба	55,42±4,45*	53,08±4,31*	12,60±2,69
	3-а доба	44,53±5,31* ^{♦#}	50,08±4,63*	
	7-а доба	40,68±5,97* ^{♦#Δ}	46,92±3,86*	
	14-а доба	27,53±5,64* ^{♦#Δ◇}	34,69±5,04*	
Тромбоцити, які залучені в агрегати	1-а доба	15,63±1,30*	16,15±0,80*	7,15±1,36
	3-а доба	13,84±2,22* ^{♦#}	15,69±1,03*	
	7-а доба	12,42±1,57* ^{♦#Δ}	13,38±1,26*	
	14-а доба	12,05±1,1* ^{♦#Δ}	13,00±1,00*	

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Запальні процеси у хворих на тяжкий ГП також знижувався швидше після введення еноксапарину порівняно з хворими, які не отримували НМГ. Рівень ІЛ-2 у сироватці крові хворих основної групи зменшувався з третьої доби, проте на другому тижні (7-14 доба) залишався вищим від концентрації в групі порівняння і у здорових осіб (табл.5.2.3).

Таблиця 5.2.3 – Маркери запалення ($M \pm SD$) у крові хворих на тяжкий ГП при лікуванні еноксапарином

Показник	Термін обстеження	Групи обстежених		
		ГП середньої тяжкості		контроль (n=11)
		з НМГ (n=19)	без НМГ (n=13)	
ІЛ-2 (пг/мл)	1-а доба	6,32±0,57*	6,24±0,37*	2,49±0,15
	3-а доба	5,42±0,86* [◆]	6,24±0,55*	
	7-а доба	4,93±1,01* [◆]	3,11±0,99	
	14-а доба	3,95±0,77* [◆] Δ◇	2,42±0,67	
ІЛ-6 (пг/мл)	1-а доба	121,91±16,59*	137,10±23,52*	7,64±3,44
	3-а доба	102,37±12,45* [◆]	143,58±16,76*	
	7-а доба	88,62±9,22* [◆] Δ	123,95±18,82*	
	14-а доба	75,29±8,82* [◆] Δ◇	111,86±21,55*	
ФНП-α (пг/мл)	1-а доба	9,33±0,95*	9,88±0,58*	2,82±1,01
	3-а доба	9,04±0,99* [◆]	10,97±0,84*	
	7-а доба	3,16±0,85 [◆] Δ	11,17±0,76*	
	14-а доба	2,45±0,99 [◆] Δ◇	11,92±0,94*	
СРБ (мг/л)	1-а доба	273,57±75,22*	353,30±183,48*	1,36±0,06
	3-а доба	186,57±73,38* [◆]	269,06±153,03*	
	7-а доба	111,24±31,63* [◆] Δ	215,44±112,56*	
	14-а доба	51,15±27,15* [◆] Δ◇	147,83±135,79*	
H ₂ S (мкмоль/л)	1-а доба	66,02±2,61*	66,84±3,63*	87,34±4,99
	3-а доба	68,17±4,41* [◆]	69,15±5,11*	
	7-а доба	75,68±3,04* [◆] Δ	67,78±4,43*	
	14-а доба	82,23±4,31* [◆] Δ◇	66,22±4,10*	

Примітки:

1. * – істотність різниці порівняно з контролем ($p < 0,05$).
2. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
3. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
4. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
5. ◆ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Концентрація ІЛ-6 і ФНП- α у пацієнтів основної групи зменшувалася істотно швидше з третьої доби по відношенню до групи порівняння (табл.5.2.3). При цьому наприкінці першого тижня рівень ФНП- α вже досягав нормальних референтних значень.

Концентрація С-реактивного білка також знижувалася в сироватці крові хворих основної групи, починаючи з третьої доби (табл.5.2.3), а з сьомої – була істотно нижчою від рівня групи порівняння.

Сульфід гідрогену, навпаки, збільшувався при застосуванні еноксапарину, а на 7-14 добу достовірно перевищував концентрацію у сироватці крові хворих групи порівняння (табл.5.2.3).

Таким чином, і у хворих на тяжкий ГП введення еноксапарину сприяло покращенню процесів гемостазу на тлі зменшення запальних процесів (рис.5.2.1, 5.2.2, 5.2.3).

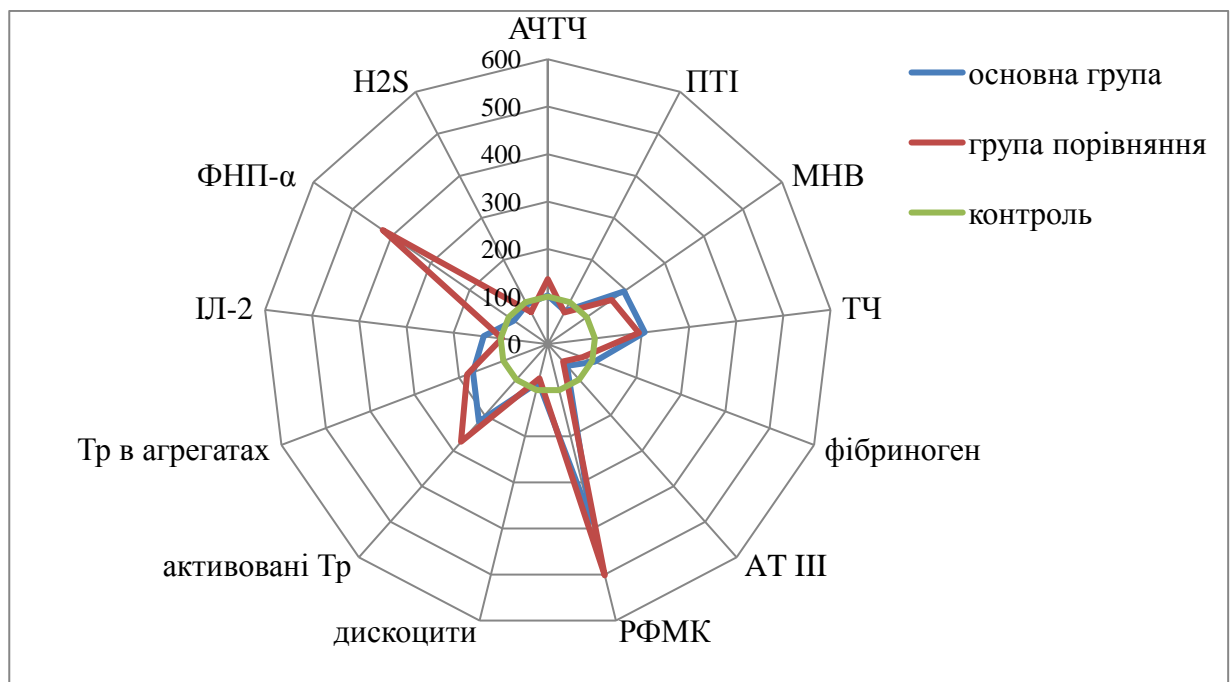


Рисунок 5.2.1 – Зміна показників гемостазу і запалення у хворих на тяжкий ГП після лікування еноксапарином

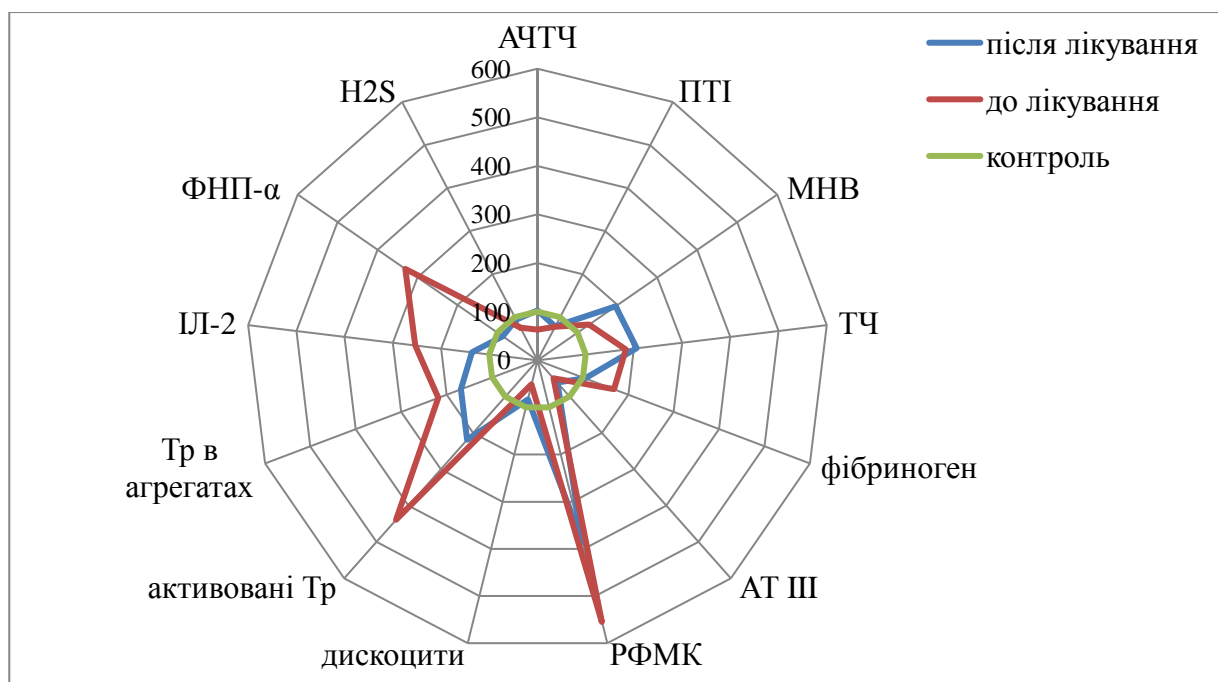


Рисунок 5.2.2 – Зміна показників гемостазу і запалення у хворих на тяжкий ГП при лікуванні еноксапарином

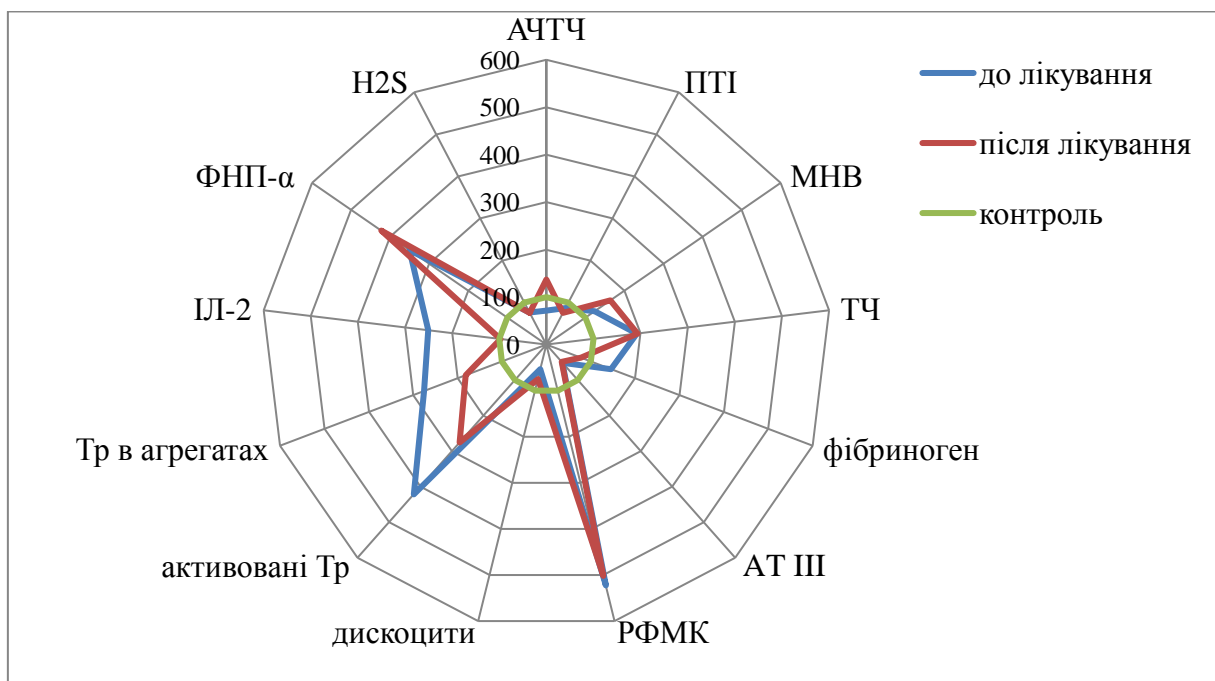


Рисунок 5.2.3 – Зміна показників гемостазу і запалення у хворих на тяжкий ГП при базисному лікуванні

В якості прикладу наводимо коротку виписку з карти стаціонарного хворого.

Хворий Ц., 28 років, надійшов в клініку 04.02.16 (карта стаціонарного хворого 2737) зі скаргами на гострий біль в епігастрії, нудоту та блювання. З анамнезу відомо, що хворий захворів 03.02.16 після погрішності в дієті (надмірне вживання алкоголю). Біль оперізуючого характеру мав наростаючий характер з приводу чого пацієнт звернувся до лікарні.

При надходженні загальний стан хворого тяжкий. Тяжкість стану хворого за шкалою APACHE II становила 10 пунктів, тяжкість органної дисфункції за шкалою SOFA – 6 пунктів та тяжкість панкреатиту за шкалою Ranson – 6 пунктів, тяжкість панкреатиту за шкалою BISAP – 3 пункти. Хворий неспокійний, метушливий. Шкіра та склери блідо-рожевого кольору. Видимі слизові сухі. Аускультативно в легенях вислуховується жорстке дихання, дещо ослаблене в нижніх відділах, ЧД 26-28 в 1 хв. Серцеві тони чисті, ритмічні, звучні. АТ 90/60 мм рт. ст., ЧСС 128/хв, температура тіла 38,6° С. Живіт збільшений в розмірах та болючий у надчревній ділянці.

Ультрасонографія: Печінка дрібнозерниста. Нижній край на 1-1,5 см нижче краю реберної дуги. Підшлункова залоза з набряком у всіх відділах, гетерогенна в хвості, головка товщиною більше 32 мм, у тілі 24 мм. У чепцевій сумці, під селезінкою, міжпетельно, у малому тазу рідина.

Рентгенологічно: у легенях дископодібні ателектази, у синусах невелика кількість рідини.

Загальноклінічний аналіз крові: еритроцити – 2,6 Т/л; гемоглобін – 76 г/л; лейкоцити – 14 Г/л, п – 12, с – 76, л – 8, м – 1, тромбоцити 198 Г/л: дискоцити – 40, дискоехіноцити – 38, сфероцити – 14, сфероехіноцити – 7, біполярні форми – 1, сума активних форм тромбоцитів – 60, кількість тромбоцитів залучених в агрегати – 17, кількість малих агрегатів – 38, кількість середніх та великих агрегатів – 11.

Біохімічний аналіз крові: білірубін – 11,8 мкМ/л; загальний білок – 67,7 г/л; глюкоза – 9,0 ммМ/л; креатинін – 179 мкМ/л, сечовина – 18,1 ммМ/л; калій

– 4,9 мМ/л, натрій – 135 мМ/л, кальцій 2,11 мМ/л, АсАТ – 476,3 Од/л, АлАТ – 637,2 Од/л, азот сечовини – 15,98 ммоль/л, СРБ – 207,70 мг/л, ЛДГ – 734 Од/л, Р-амілаза – 521,1 Од/л, ліпаза – 495,6 Од/л, сечова кислота – 350,2 мМ/л, γ -ГТТ – 246,4 Од/л.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 64%; фібриноген – 5,6 г/л; АЧТЧ – 26 сек; МНВ – 1,4 ; АЧР – 42 сек; ТЧ – 66 сек; РФМК – 177 мг/л; D-димери – 9878 нг/мл; час XIIа-залежного фібринолізу – 221 хв, АТ III – 38%. Нt – 0,48 л/л.

Кислотно-основний стан: рН 7,29; p_aO_2 72 мм рт. ст.; pCO_2 арт 29 мм рт ст.; BE = -5; SB 19 ммоль/л; АВ 20 ммоль/л.

Цитокіни: ІЛ-2 – 7,2 пг/мл; ІЛ-6 – 110,6 пг/мл; ФНП- α – 9,2 пг/мл. H_2S – 65,34 мкмоль/л.

Враховуючи анамнез захворювання, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження встановлено клінічний діагноз: Гострий панкреатит, тяжка форма. Синдром поліорганної дисфункції: серцево-судинна, респіраторна, ниркова.

Хворому проводилося лікування: Інфузійна терапія (старт – 20 мл/кг МТ, а в подальшому 1-1,5 мл/кг МТ) збалансованими кристалоїдними препаратами з нутриційною терапією, антибіотикотерапія (ертапенем), мультимодальна аналгезія (комбінація пролонговано перидуральної анестезії з наркотичними анальгетиками та нестероїдними протизапальними препаратами), апротинін (200000 од) – 5 діб, антикоагуляційна терапія (еноксапарин 4000 анти-Ха МО – 40 мг).

На третю добу лікування стан пацієнта вдалося стабілізувати: зменшилися болі в надчеревній ділянці. Тяжкість стану хворого за шкалою APACHE II становила 8 пунктів, тяжкість органної дисфункції за шкалою SOFA – 4 пункти. Зменшилися прояви запалення: кількість лейкоцитів у периферичній крові – 10,0 Г/л; СРБ – 127,2 мг/л; ІЛ-6 – 70,6 пг/мл; ІЛ-2 – 4,8 пг/мл; ФНП- α – 8,8 пг/мл, H_2S – 70,27 мкмоль/л. Одночасно зменшилися ознаки гіперкоагуляції: АЧР – 72 сек; ТЧ – 26 сек; фібриноген – 3,6 г/л;

АЧТЧ – 26 сек; МНВ – 1,4; РФМК – 137 мг/л; D-димери – 7878 нг/мл; час XIIa-залежного фібринолізу – 191 хв, АТ III – 48%.

Комп'ютерна томографія з контрастним підсиленням: підшлункова залоза побільшена в розмірах, перипанкреатичний простір нечіткий із тяжистістю жирової клітковини та наявністю ексудативного випоту в воротах печінки, довкола 12-палої кишки та в чепцевій сумці.

У результаті лікування спостерігалася позитивна динаміка. На 14 добу лікування:

Ультрасонографія: підшлункова залоза з чітким контуром, ехогеність помірно знижена, структура однорідна. Головка 24 мм, тіло 15,7 мм. Хвіст залози гомогенний. Рідини в компартаментах черевної порожнини не виявлено.

Рентгенологічне обстеження органів грудної клітки патологічних змін не виявлено.

Комп'ютерна томографія: підшлункова залоза помірно побільшена в розмірах, найбільше в головці, з ознаками неоднорідностей у паренхімі, контури рівні, достатньо чіткі. Протока ПЗ не розширена. Навколишня жирова клітковина не змінена.

Загальноклінічний аналіз крові: еритроцити – 3,6 Т/л; гемоглобін – 126 г/л; лейкоцити – 8 Г/л, п – 8, с – 66, л – 11, м – 4, тромбоцити – 298 Г/л: дискоцити – 78, дискоехіноцити – 16, сфероцити – 4, сфероехіноцити – 2, біполярні форми – 0, сума активних форм тромбоцитів – 22, кількість тромбоцитів залучених в агрегати – 7, кількість малих агрегатів – 8, кількість середніх та великих агрегатів – 1.

Біохімічний аналіз крові: білірубін – 28,8 мкМ/л; загальний білок – 72,7 г/л; глюкоза – 6,8 ммМ/л; креатинін – 129 мкМ/л, сечовина – 8,1 ммМ/л; калій – 4,9 ммМ/л, натрій – 138 ммМ/л, кальцій – 2,4 ммМ/л, АсАТ – 76,3 Од/л, АлАТ – 37,2 Од/л. СРБ – 37,70 мг/л, ЛДГ – 32 Од/л, Р-амілаза – 15 Од/л, ліпаза – 16 Од/л, сечова кислота – 0,21 ммМ/л, γ -ГТТ – 19 Од/л.

Коагулограма: протромбіновий індекс – 84%; фібриноген – 3,6 г/л; АЧТЧ – 42 сек; МНВ – 1,2; АЧР – 82 сек; ТЧ – 16 сек; РФМК – 54 мг/л; D-димери – 28 нг/мл; час XIIa-залежного фібринолізу – 22 хв, АТ III – 78%.

Цитокіни: ІЛ-2 – 4,2 пг/мл; ІЛ-6 – 20,6 пг/мл; ФНП-α – 2,2 пг/мл. H₂S – 83,68 мкмоль/л.

Продовжувалася консервативна терапія. У подальшому хворий у задовільному стані виписаний додому.

З 57 хворих на тяжкий ГП померло 11, що склало 19,30%. Зокрема померло 3 хворих (9,68%) з 31, в яких у комплексі лікування застосовувався еноксапарин, і 8 (30,77%) – з 26, у лікування яких НМГ не вводили. Отже, призначення еноксапарину у пацієнтів з тяжким ГП достовірно знижує летальність ($\chi^2=4,04$; $p=0,0445$).

Введення еноксапарину покращувало стан хворих на тяжкий ГП, враховуючи пунктову оцінку за шкалою АРАСНЕ II. Після шести діб від початку введення еноксапарину тяжкість стіну хворих на ГП істотно зменшувалася відносно вихідної кількості пунктів, так і по відношенню до групи порівняння (табл.5.2.4).

Таблиця 5.2.4 – Тяжкість стану хворих на тяжкий ГП за шкалою АРАСНЕ II (M ± SD) при лікуванні еноксапарином

Термін обстеження	Групи обстежених	
	з НМГ (n=31)	без НМГ (n=26)
1-а доба	11,94±1,39	12,42±1,42
3-а доба	11,23±2,09 [#]	11,38±1,33 [#]
7-а доба	9,13±2,34 ^{#Δ♦} (n=30)	11,24±1,54 [#] (n=25)
14-а доба	6,96±1,63 ^{#Δ♦} (n=27)	10,18±1,44 ^{#Δ◇} (n=22)

Примітки:

1. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
2. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
3. ◇ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
4. ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

Застосування еноксапарину також сприятливо діяло на функціональний стан органів. Вже з третьої доби відзначалося поступове зменшення тяжкості органної і поліорганної дисфункції, оціненої за шкалою SOFA (табл.5.2.5). У ці ж дні цей показник був суттєво нижчим, ніж в групі порівняння. Водночас, у хворих, в яких НМГ не застосовували, на третю добу дещо посилилася поліорганна дисфункція, яка потім поступово теж істотно ставала менш тяжкою, але значно повільніше, ніж в основній групі (табл.5.2.5).

Таблиця 5.2.5 – Тяжкість поліорганної дисфункції у хворих на тяжкий ГП за шкалою SOFA ($M \pm SD$) при лікуванні еноксапарином

Термін обстеження	Групи обстежених	
	з НМГ (n=31)	без НМГ (n=26)
1-а доба	5,74±1,39	5,38±1,36
3-а доба	3,90±1,37 ^{#♦}	6,03±0,95 [#]
7-а доба	3,20±1,37 ^{#Δ♦} (n=30)	4,64±1,08 ^{#Δ} (n=25)
14-а доба	1,04±1,60 ^{#Δ♦} (n=27)	3,05±1,21 ^{#Δ♦} (n=22)

Примітки:

1. # – істотність різниці порівняно з 1-ою добою ($p < 0,05$).
2. Δ – істотність різниці порівняно з 3-ою добою ($p < 0,05$).
3. ♦ – істотність різниці порівняно з 7-ою добою ($p < 0,05$).
4. ♦ – істотність різниці порівняно з групою порівняння ($p < 0,05$).

У 28 хворих на тяжкий ГП було проведено операційні втручання. У 14 (45,16%) пацієнтів, в яких застосовувався еноксапарин (31 хворий), проведено некрсеквестректомію (рис.5.2.1) з дренажуванням заочеревинного простору, чепцевої сумки силіконовими дренажами для здійснення післяопераційного пролонгованого лаважу, доповнену в трьох хворих спленектомією, у трьох – холецистектомією. Середня тривалість перебування хворих до операційного втручання у цій групі пацієнтів склала 19,29±4,79 діб. Релапаротомію для повторної некрсеквестректомії застосовано в шести

хворих, під час якої в одного хворого також виконано правобічну геміколектомію з приводу некрозу товстої кишки (рис.5.2.2), у двох – спленектомію, в одного – резекцію тонкої кишки. Померло двоє хворих, що склало 14,29%. Лапароскопічне дронування черевної порожнини з приводу панкреатогенного асцити виконано двом пацієнтам, ендоскопічну папілосфінктеротомію – 1.



Рисунок 5.2.1 – Некресекевстректомія при гострому некротичному панкреатиті



Рисунок 5.2.2 – Некроз поперечної ободової кишки у хворого на ГП

Для підтвердження інфікування використовували пункцію вогнищ під контролем УСГ (рис.5.8) з наступним бактеріоскопічним (рис.5.9, 5.10) і бактеріологічним дослідженням.

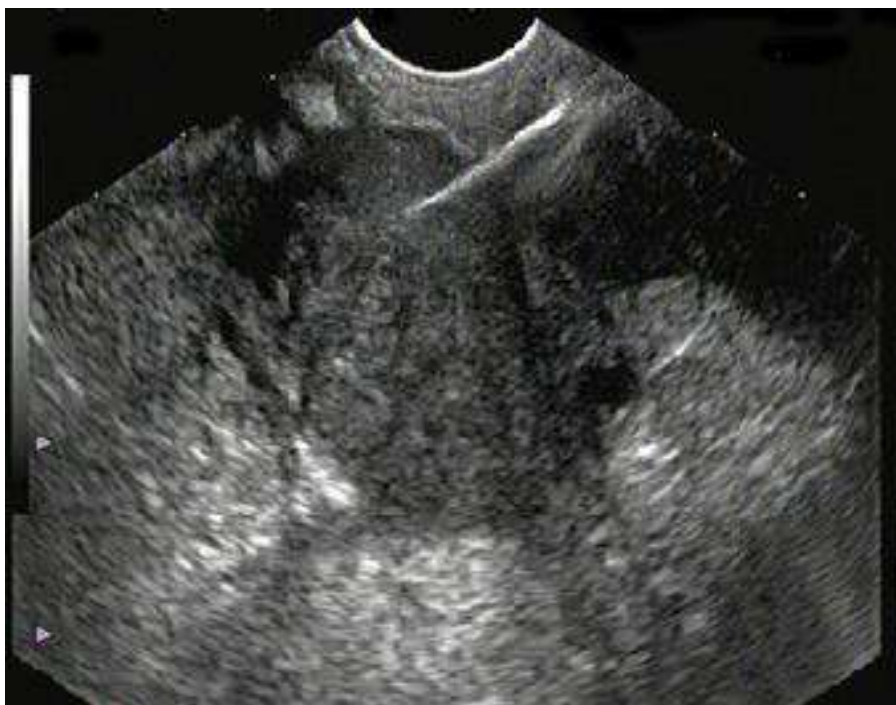


Рисунок 5.8 – Тонкоігольова аспірація панкреатичних некротичних мас під контролем ультразвукографії

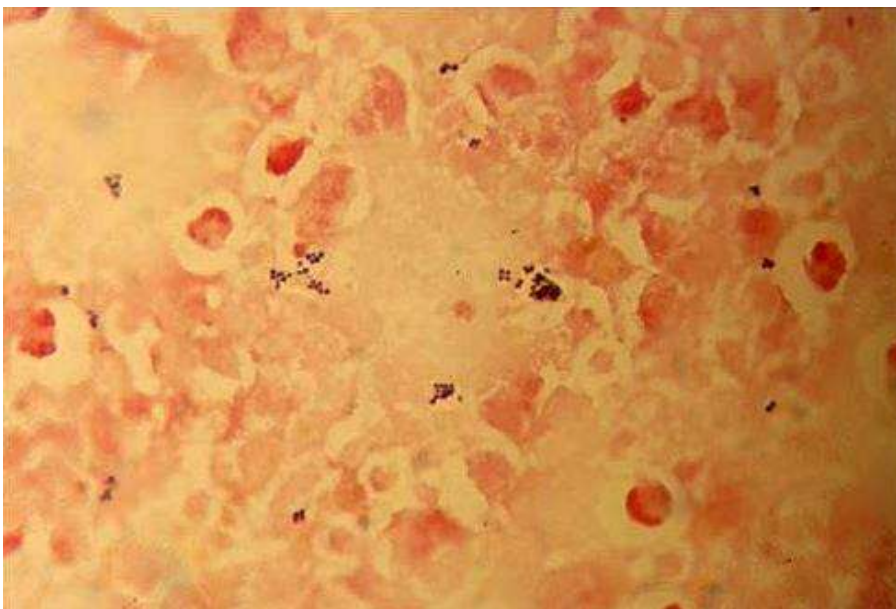


Рисунок 5.9 – Бактеріоскопічне дослідження після пункції панкреонекрозу: визначається *Staphylococcus aureus*

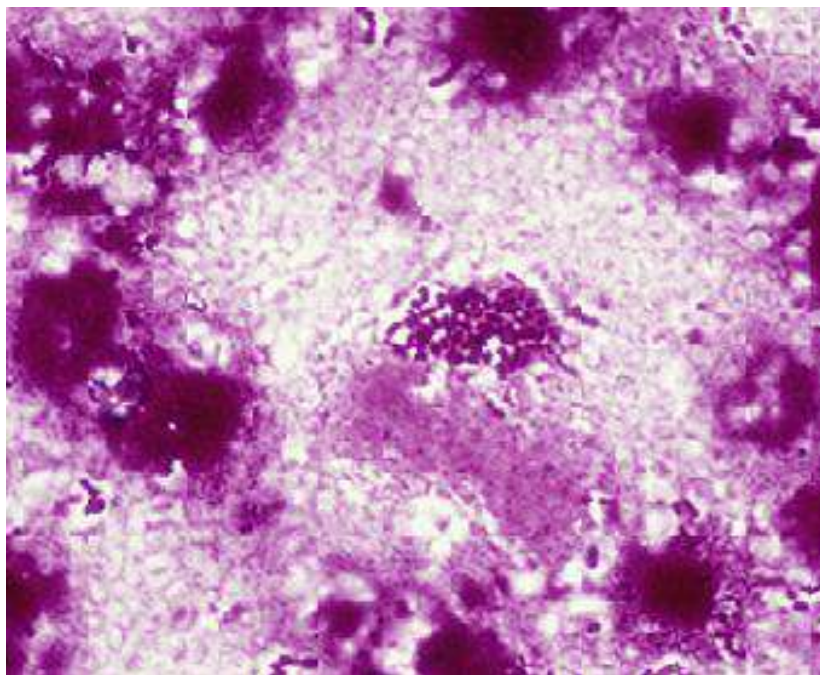


Рисунок 5.10 – Бактеріоскопічне дослідження після пункції панкреонекрозу: визначаються грам-негативні бактерії

Крім того, чутливим діагностичним тестом для виявлення інфікування було виявлення повітря в зоні некрозів при комп'ютерній томографії (рис.5.11).



Рисунок 5.11 – Комп'ютерна томограма: інфікований панкреонекроз, повітря в ділянці некрозу (стрілки)

Операційні втручання проводилися, як правило, не раніше другого-третього тижня захворювання, найчастішого терміну інфікування некротичних вогнищ і демаркації ділянок некрозу.

Для покращення результатів хірургічного лікування до операції проводилась 3D-реконструкція зображень, отриманих при комп'ютерній томографії (рисунок 5.13).

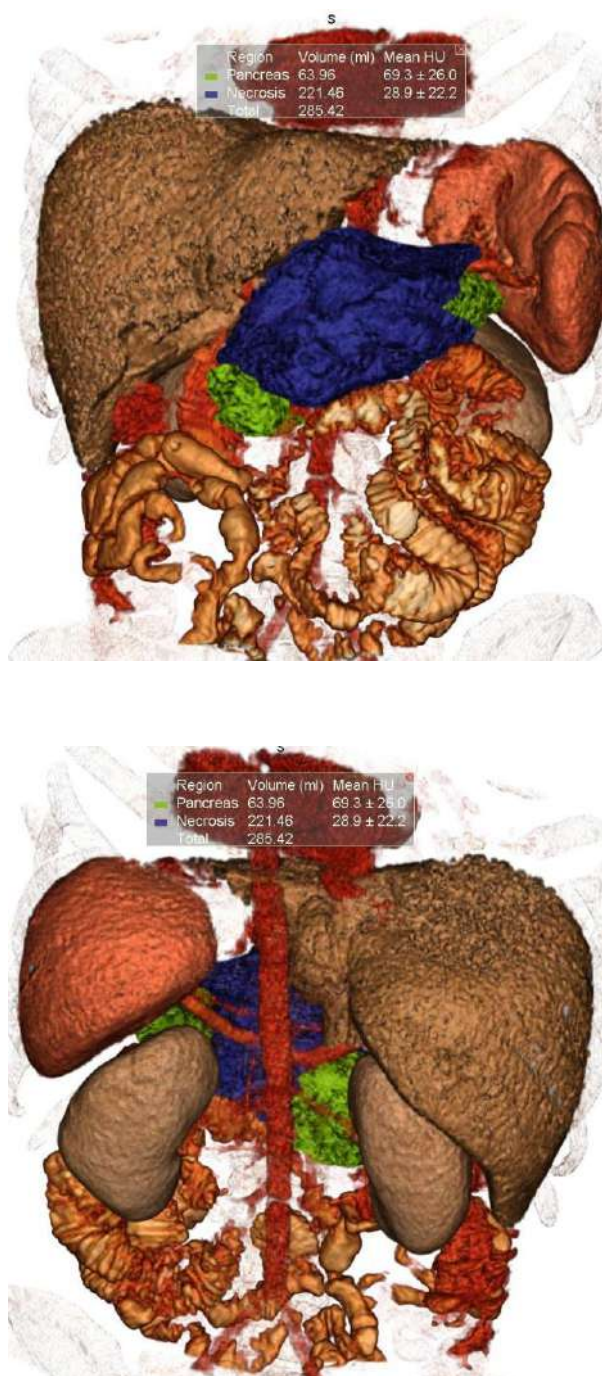


Рисунок 5.13 – 3D-зображення ПЗ і парапанкреатичних ділянок при гострому некротичному панкреатиті

3D-реконструкції КТ-зображень дозволяють наочніше представити наявні зміни в ПЗ і парапанкреатичній клітковині при інфікованому панкреонекрозі, вибрати оптимальний варіант хірургічного втручання. Розширені можливості аналізу: поліпозиційність, ротація отриманих зображень у довільних проекціях допомагають хірургу планувати обсяг і хід операційного втручання, мінімізувати травматичність втручання, а також певною мірою прогнозувати результат хірургічного лікування.

Одинадцять хворих (42,31%) із 26, які не отримували в комплексі лікування НМГ, вимагали хірургічного лікування. В одного пацієнта виконано дренування черевної порожнини при панкреатогенному асциті під контролем ультрасонографії. У 10 (38,46%) хворих у середньому через $17,80 \pm 5,59$ діб від моменту госпіталізації проведено некрсеквестректомію, доповнену холецистектомією (2 хворих), спленектомією (2), правобічною геміколектомією (1). Одному хворому потім виконано три релапаротомії з приводу поширення гнійно-некротичного парапанкреатиту. Померло 3 хворих після лапаротомних хірургічних втручань – 30,00%.

Отже, попередня гепаринотерапія у хворих на тяжкий ГП не впливала на частоту некрсеквестректомії ($\chi^2=0,26$; $p=0,6099$) і післяопераційну летальність ($\chi^2=0,87$; $p=0,35$), хоча знижувала її в абсолютних величинах від 30,00% до 14,29%.

Таким чином, застосування еноксапарину у комплексному лікуванні хворих на тяжкий ГП і ГП середньої тяжкості є обґрунтованим і доцільним. Це дає змогу покращити стан хворих, компенсувати органну дисфункцію, зменшити потребу у відкритих некрсеквестректоміях, знизити летальність.

Матеріали розділу висвітлені в наступних публікаціях автора:

1. Підгірний Я. М. Ліберальна vs рестриктивна технології інфузійної терапії у хворих на ранній стадії гострого панкреатиту: клініко-економічне

- обґрунтування / Я. М. Підгірний, **Б. Я. Підгірний** // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2015. – №2 (6). – С. 37-45.
2. Підгірний Я. М. Консервативна інтенсивна терапія гострої печінкової дисфункції у хворих із сепсисом / Я. М. Підгірний, О. П. Закотянський, **Б. Я. Підгірний** // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. – 2015. – №1 (5). – С. 59-66.
 3. Підгірний Я. М. Вибір емпіричної антибіотикотерапії у хворих з гострим панкреатитом / Я. М. Підгірний, **Б. Я. Підгірний** // Медицина неотложных состояний. – 2015. – №5 (68). – С. 54-59.
 4. Підгірний Б. Я. Динаміка функціонального стану тромбоцитів у хворих з гострим панкреатитом / Б. Я. Підгірний // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №8. – С.116-118.
 5. Чуклин С. Н. Влияние эноксапарина на процессы воспаления и гемостаза у больных тяжелым острым панкреатитом / С. Н. Чуклин, **Б. Я. Пидгирный** // MEDICUS. – 2017. – №2(14). – С.71-78.
 6. Підгірний Б. Я. Гемостазіологічні порушення і протизапальна терапія у хворих на гострий панкреатит / Б. Я. Підгірний // Медицина неотложных состояний. – 2017. – №2. – С.50-56.
 7. Дренирование при остром некротическом панкреатите под УЗ-контролем / С. Н. Чуклин, В. Г. Жемела, И. В. Осмиловская, **Б. Я. Пидгирный**, О. Б. Усач // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. Приложение. – С.312-313.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема лікування хворих на ГП у теперішній час залишається актуальною, а основні труднощі представляє надання допомоги хворим з тяжкими формами захворювання. Незважаючи на успіхи діагностики, інтенсивної терапії, удосконалення методів хірургічного лікування, летальність у даній категорії осіб залишається дуже високою і може сягати 30-50%. Це обумовлено розвитком тяжких ускладнень, у тому числі сепсисом і поліорганною дисфункцією.

Приблизно одна третина летальних наслідків відбувається протягом першого тижня через системні ускладнення ГП і прогресування синдрому поліорганної дисфункції (СПОД). Наступні смертельні випадки, частіше після двох тижнів захворювання, в основному пов'язані з місцевими ускладненнями, зокрема, інфікуванням панкреатичних некротів, і розвитком на цьому тлі сепсису і СПОД.

Розпрацьовані до теперішнього часу методи консервативного лікування спрямовані на боротьбу з наслідками тяжкої запальної реакції, яка розвивається в ПЗ і в організмі в цілому. Вони є патогенетичними по відношенню до ускладнень ГП і не мають специфічного впливу на молекулярні механізми пошкодження самої залози.

Сучасне лікування хворих на ГП неможливе без з'ясування патогенетичних механізмів розвитку захворювання.

Різні механізми призводять до однотипового пошкодження клітин ПЗ. Ступенями даного процесу є внутрішньоклітинне активування протеолітичних ферментів, еластази і фосфоліпази A₂, викид інтерлейкінів і фактора некрозу пухлин, додаткова експресія генів синтезу цитокінів, опосередкована нуклеарним чинником транскрипції κB, розвиток оксидативного стресу, пошкодження базальної мембрани ендотелію матричною металопротеїназою-9 нейтрофілів і закономірна неспроможність

ряду ендотеліальних бар'єрів, міграція компонентів крові в інтерстиційний простір і пошкодження легенів, міокарда, печінки, нирок, головного мозку [307].

Прогресування ГП можна розглядати як трифазний континуум: місцеве запалення ПЗ, генералізована запальна реакція і кінцева стадія з множинними пошкодження органів. Початкова фаза характеризується передчасної активацією гранул зимогенів з вивільненням активних ферментів, які викликають пошкодження ацинарних клітин, аутоперетравлення ПЗ і перипанкреатичної тканини. У другій фазі рекрутовані нейтрофіли в ПЗ викликають внутрішньопанкреатичну і місцеву запальну реакцію, опосередковану цитокінами, які виділяються з нейтрофілів. У третій фазі активовані протеолітичні ферменти і багато прозапальних цитокінів призводять до розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) і поліорганної недостатності (ПОН). Процес хвороби може поширюватися до будь-якої з трьох фаз, що нерідко вирішується після місцевого запального процесу, який характерний для легкого ГП.

Ранні життєвонебезпечні ускладнення безпосередньо пов'язані з розвитком системної запальної реакції, поява пізніх відображає фазовий перебіг захворювання.

До теперішнього часу механізми, відповідальні за системні прояви ГП, розкриті недостатньо. Незамінною підмогою у даному питанні залишається вивчення ГП в експерименті на лабораторних тваринах.

Для вивчення деяких механізмів патогенезу захворювання викликали ГП у щурів інтраперитонеальним введенням L-орнітину [284]. При цьому викликався тяжкий панкреатит, що важливо з точки зору вивчення ураження віддалених органів при цій патології.

Після індукції ГП L-орнітином спостерігалися зміни не тільки у самій ПЗ, але і в усіх органах, які є характерними мішенями при гострому некротичному панкреатиті.

У ПЗ у щурів спостерігали набряк, інфільтрацію клітинами запалення, вакуолізацію ацинарних клітин, некроз паренхіми з утворенням детриту, повнокровні судини, агрегацію формених елементів крові у просвіті судин.

У легенях спостерігалися тромби в судинах, крововиливи, периваскулярні набряки, руйнування легеневої архітектури, нейтрофільна інфільтрація паренхіми.

У нирках характерними морфологічно визначалися набряк, запальна інфільтрація паренхіми, гіперемія і дилатація паренхіматозних капілярів. некрози каналців.

Ушкодження печінки проявлялося виникненням мостоподібних некрозів з навколішньою інфільтрацією численними клітинами запалення, геморагічного, іноді коагуляційного, некрозу, втратою часточкової структури.

У серці при некротичному ГП у щурів волокна міокарда значно деградували і набрякали. Міокардіальні волокна були розташовані хаотично, а кровоносні судини блоковані. У більшості волокон структура зникла.

Однією з характерних ознак було накопичення нейтрофілів у тканині ПЗ і органа-мішенях, що свідчить про залучення клітин запалення у патологічний процес. Цей процес спостерігається і при тяжкому ГП в людини (рис.6.1, 6.2).

При експериментальному ГП у щурів в тканині ПЗ істотно зростала активність МПО, яка зберігається в азурофільних гранулах поліморфно-ядерних нейтрофілів і макрофагів. Активність МПО у тканині ПЗ щурів вірогідно прямо корелювала з концентрацією Р-амілази у сироватці крові.

Під час запалення МПО, що виділяється нейтрофілами, акумулюється в субендотеліальному матриксі шляхом зв'язування і трансцитозу через судинний ендотелій. Оксидативні реакції, що каталізуються МПО, яка розташована в субендотелії, є причиною ендотеліальної дисфункції [348].

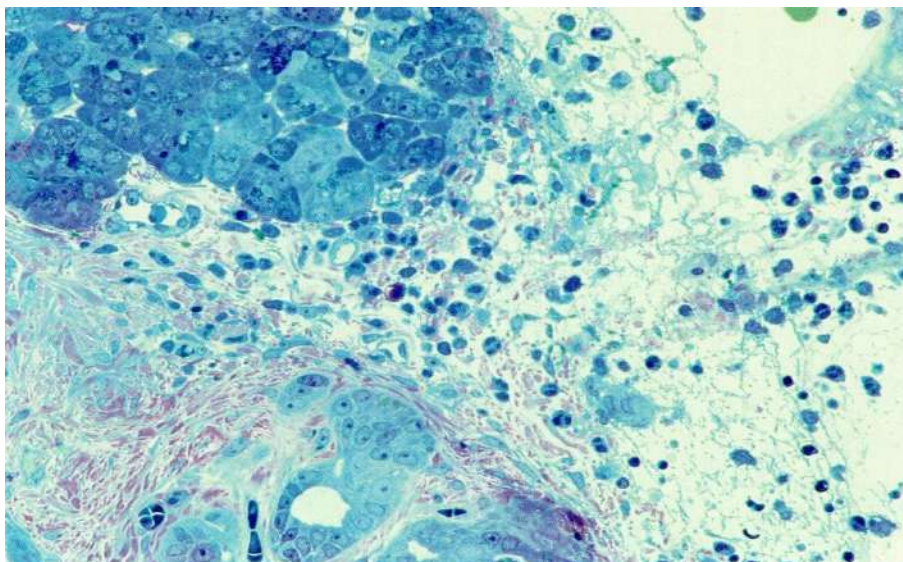


Рисунок 6.1 – Мікрофотограма: міграція нейтрофілів і макрофагів у зону некрозу ПЗ. Фарбування: фуксином і метиленовим синім. Фотосистема OLYMPUS C5060, збільшення 200

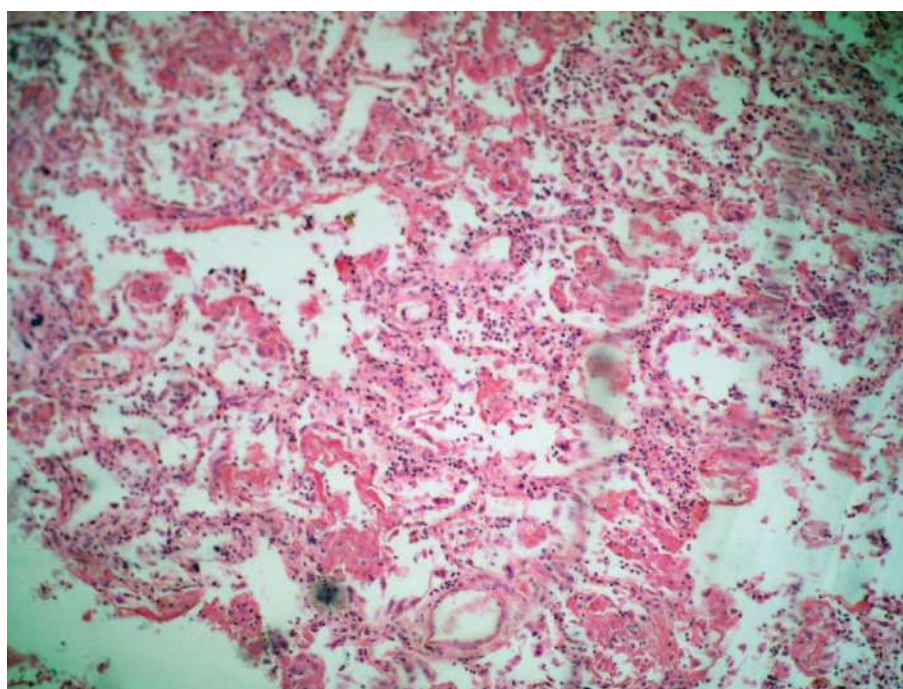


Рисунок 6.2 – Мікрофотограма; нейтрофільна інфільтрація міжальвеолярних перетинок. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Крім цього, МПО взаємодіє з тромбоцитами і активує їх набагато сильніше, ніж класичні активатори тромбоцитів [238]. Під дією цього ферменту посилюється експресія Р-селектину на поверхні тромбоцитів і суттєво збільшується формування ними кисневих радикалів.

Будучи катіонним білком, МПО може зв'язуватися з негативно-зарядженою клітинною мембраною, зокрема ендотеліальної, і при наявності субстрату може викликати окиснювальні пошкодження тканин організму в осередках запалення [112]. Продуктами реакцій, що каталізуються МПО, є сильні окиснювачі (зокрема, гіпохлорит), реактивні похідні нітрогену і вільні радикали, які, у свою чергу, ініціюють пероксидне окиснення ліпідів [237] і викликають модифікацію білків, включаючи галогенування, нітрування, окиснення і утворення зшивок [267].

У щурів з гострим панкреатитом зростала активність iNOS у ПЗ, а активність кальцій-залежної NO-синтази практично не змінювалася, що говорить про зсув синтезу NO у патологічний бік. Це підтверджується тим, що концентрація МПО у ПЗ істотно прямо корелювала з активністю індукцибельної NOS і зворотно з часткою конститутивної NOS. Така ж кореляційна залежність визначена між рівнем Р-амілази у сироватці крові щурів з активністю індукцибельної NOS і часткою конститутивної NOS у тканині ПЗ.

З посиленням запального процесу у ПЗ при L-орнітин-індукованому ГП у щурів спостерігалися зміни у плазмовій ланці гемостазу у бік гіперкоагуляції, про що свідчила вірогідна пряма кореляційна залежність між рівнем МПО у тканині ПЗ і концентрацією фібриногену у плазмі крові щурів, зворотна – із часом рекальцифікації плазми. Водночас, зниження активності cNOS у тканині ПЗ щурів супроводжувалося достовірним зростанням рівня фібриногену у плазмі крові і скороченням часу рекальцифікації плазми. Ендотеліальна продукція NO через активування eNOS, яка є частиною cNOS, має захисну дію [213]:

- антиоксидаційну: NO діє як скавенджер кисневих радикалів;

- антиадгезивну: NO пригнічує початкове прикріплення і адгезію лейкоцитів до ендотелію шляхом запобігання експресії селективна;
- протизапальні: NO зменшує вивільнення ФНП-α і ІЛ-1, які є тригерами акумуляції нейтрофілів;
- антиапоптоичну: NO захищає проти апоптозу через зниження регуляції P53 і активації білків теплового шоку.

Отже, протективна дія NO у ПЗ порушена. Відзначено також прямий вірогідний кореляційний зв'язок між концентраціями Р-амілази і фібриногену у крові щурів, і зворотний між рівнем Р-амілази і часом рекальцифікації плазми.

Роль оксиду азоту в підтримці судинного гомеостазу зводиться до наступного [356]:

- регуляція судинного тонуусу;
- пригнічення адгезії, агрегації тромбоцитів і тромбоутворення;
- регуляції проліферації і апоптозу;
- регуляції оксидативних процесів;
- пригнічення лейкоцитарної адгезії.

Індуцибельная NOS, яка представлена NOS-2, з'являється в клітинах тільки після індукції їх бактеріальними ендотоксинами і деякими медіаторами запалення. Зокрема, цей процес може провокуватися цитокінами, зокрема, ІЛ-1, ІЛ-2, ФНП. У розвиток пізньої фази запалення вносить вклад лише NO, що продукується за допомогою іNOS, локалізованої в лейкоцитах. На цій стадії запального процесу NO стимулює синтез і вивільнення прозапальних цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6, лейкотрієнів, хемокінів, які, у свою чергу, стимулюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення. іNOS контролює біосинтез також ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-11 та ІЛ-13, які належать до протизапальних цитокінів [140]. Пролонгована в часі висока концентрація може призвести до порушення балансу активності внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Активні радикали азоту активують

або пригнічують білки іонних каналів, ядерні фактори транскрипції, кінази, каспази, металлопротеїнази, метилтрансферази, фосфодіестерази.

Панкреатична і екстрапанкреатична експресія і активність iNOS при ГП збільшуються, в той час як панкреатична активність cNOS знижується [163].

Пошкодження органів-мішеней при експериментальному ГП проявлялася не тільки морфологічно, а і функціонально. Зокрема, у щурів зростала концентрація креатиніну у сироватці крові. При цьому рівень креатиніну істотно прямо корелював з концентрацією МПО і активністю iNOS у тканині ПЗ, амілази у сироватці крові.

Із системою NO тісно взаємодіють інші газотрансмітери – H_2S і монооксид вуглецю. Сульфід гідрогену має виражені протизапальні властивості. Він пригнічує адгезію лейкоцитів до ендотелію судин і їх міграцію до субендотеліального простору, тим самим зменшуючи утворення набряку. H_2S також зменшує експресію прозапальних медіаторів за допомогою зниження експресії NF- κ B. Він сприяє відновленню тканин, має судинорозширювальну дію, посилює продукцію АТФ [70].

Рівень H_2S вірогідно знижувався у сироватці крові щурів при L-орнітин-індукованому панкреатиті. Концентрація H_2S достовірно зворотно корелювала з активністю у тканині ПЗ МПО, концентрацією Р-амілази у сироватці крові. Зі зменшенням рівня H_2S у сироватці крові знижувалася і частка фізіологічного конститутивного синтезу NO в ПЗ. Зі зростанням запалення у ПЗ концентрація гідрогену сульфід у сироватці крові щурів зменшується, що, швидше за все, вказує на протизапальну дію H_2S при експериментальному ГП, а пригнічення його синтезу зменшує цитопротективну дію.

Важке запалення у ПЗ щурів з ураженням віддалених органів-мішеней супроводжувалося активацією плазмового компонента гемостазу, про що свідчило зростання концентрації фібриногену у плазмі крові і скорочення часу рекальцифікації плазми.

Отримані результати експерименти свідчать про вагоме значення у патогенезі некротичного ГП нітрозаційного стресу (рис.6.3), розладів у гемостазі, недостатності синтезу фізіологічних газотрансмітерів.

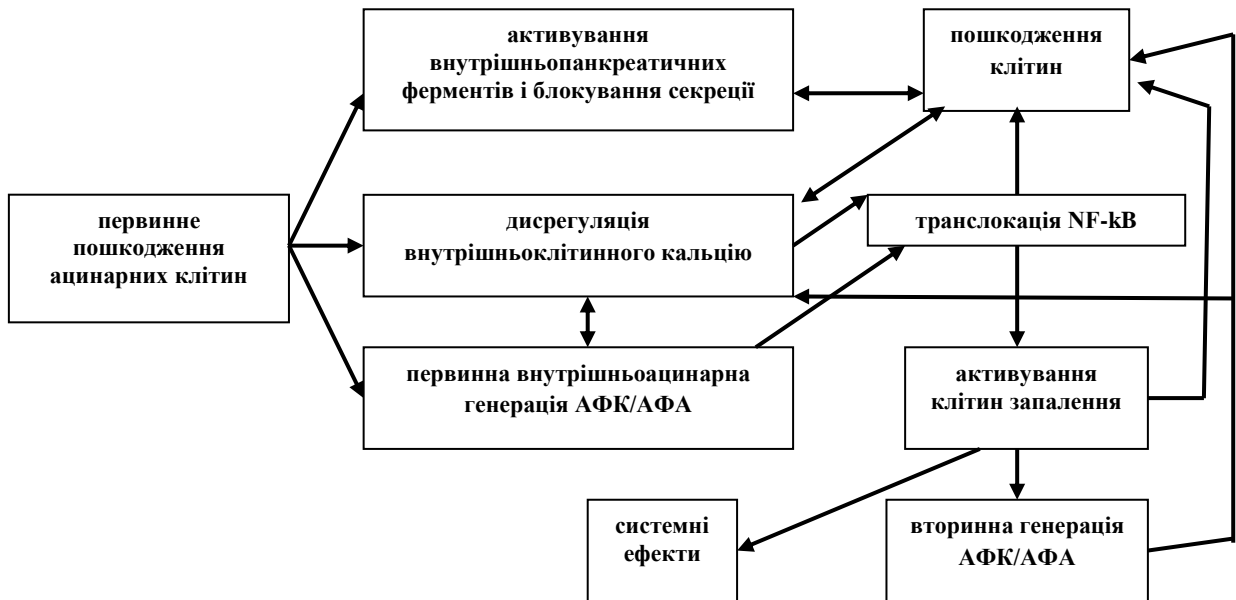


Рисунок 6.3 – Роль АФК/АФА у патології клітин при гострому панкреатиті

На цьому тлі в людини, безумовно, провідними чинниками, які відіграють роль у посиленні захворювання є зміни у мікроциркуляції ПЗ, ішемія-реперфузія, зсув від апоптозу ацинарних клітин до некрозу, складні взаємодії та стимулювання різних шляхів запалення і гемостазу. У результаті виникають мікротромбози із системними порушеннями тканинної перфузії.

Це обумовлює необхідність ґрунтовних клінічних досліджень щодо патогенетичних механізмів розвитку ускладнень при ГП.

Проведено проспективне обстеження 206 хворих на ГНП протягом 2012-2016 років. У формулюванні діагнозу використовували Міжнародну класифікацію ГП [75, 97]: легкий панкреатит верифіковано у 51 (24,75%) хворого, середньої тяжкості – у 98 (47,58%), тяжкий – у 57 (27,67%), що у відношенні склало 1:1,92:1,12. Превалювання хворих із тяжкими формами ГП (некротичний панкреатит) обумовлено тим, що в лікарню надходять хворі з найтяжчими випадками захворювання.

Серед госпіталізованих хворих превалювали особи чоловічої статі – 145 (70,39%), що вказувало на значну перевагу патології в цій групі населення. Вік хворих становив у середньому $47,83 \pm 15,58$ роки.

Гострий панкреатит частіше виникав у хворих у віці до 45 років – 92 (44,66%) і від 45 до 59 років – 61 (29,62%), що загалом склало 74,28%. Отже, ГП частіше виникав у пацієнтів працездатного віку, особливо молодого, що вказує на значну не тільки медичну, але й соціальну проблему у лікуванні цього контингенту хворих.

Основним етіологічним чинником захворювання був алкоголь – у 141 (68,45%) хворих. Гострий біліарний панкреатит був діагностований у 38 (18,45%) пацієнтів.

При тяжкому перебігу гострого панкреатиті спостерігався процеси, пов'язані системної із системною запальною відповіддю, які призводять до серйозних патологічних зрушень в організмі. Водночас, запальна реакція невіддільна від процесів коагуляції, тому у хворих на ГП часто спостерігаються порушення у системі гемостазу. Коагуляція і запалення є важливими і перехресними механізмами в патогенезі ГП. Прозапальні цитокіни та інші медіатори здатні активувати систему згортання крові і пригнічувати важливі фізіологічні антикоагуляційні шляхи. Це може призвести до формування тромбозу мікросудин, сприяючи поліорганній недостатності. І навпаки, активоване протеазами згортання крові може вплинути на конкретні рецептори на клітинах, зокрема і ендотеліальних, і, таким чином, модулювати запальну відповідь.

Визначалися деякі з вагомих показників гемостазу і запалення у хворих на ГП при різних варіантах перебігу і термінах захворювання, їх зв'язок з органною і поліорганною дисфункцією.

Для хворих на ГП були характерними наступні зміни у гемостазі і маркерах запалення (рис.6.4):

- АЧТЧ – нормальний або подовжений;
- протромбіновий індекс – понижений;

- МНВ – нормальне або збільшене;
- ТЧ – нормальний або подовжений;
- фібриноген – нормальний або підвищений;
- активність антиромбіну ІІІ – понижена;
- час ХІІа-залежний фібриноліз – подовжений;
- РФМК – підвищені;
- D-димери – підвищені;
- кількість активованих форм тромбоцитів – збільшена;
- кількість тромбоцитів, залучених в агрегати – побільшена;
- ІІ-2 – підвищений;
- ІІ-6 – збільшений;
- ФНП- α – підвищений;
- СРБ – збільшений;
- НЛС – підвищене;
- H_2S – нормальний або понижений.

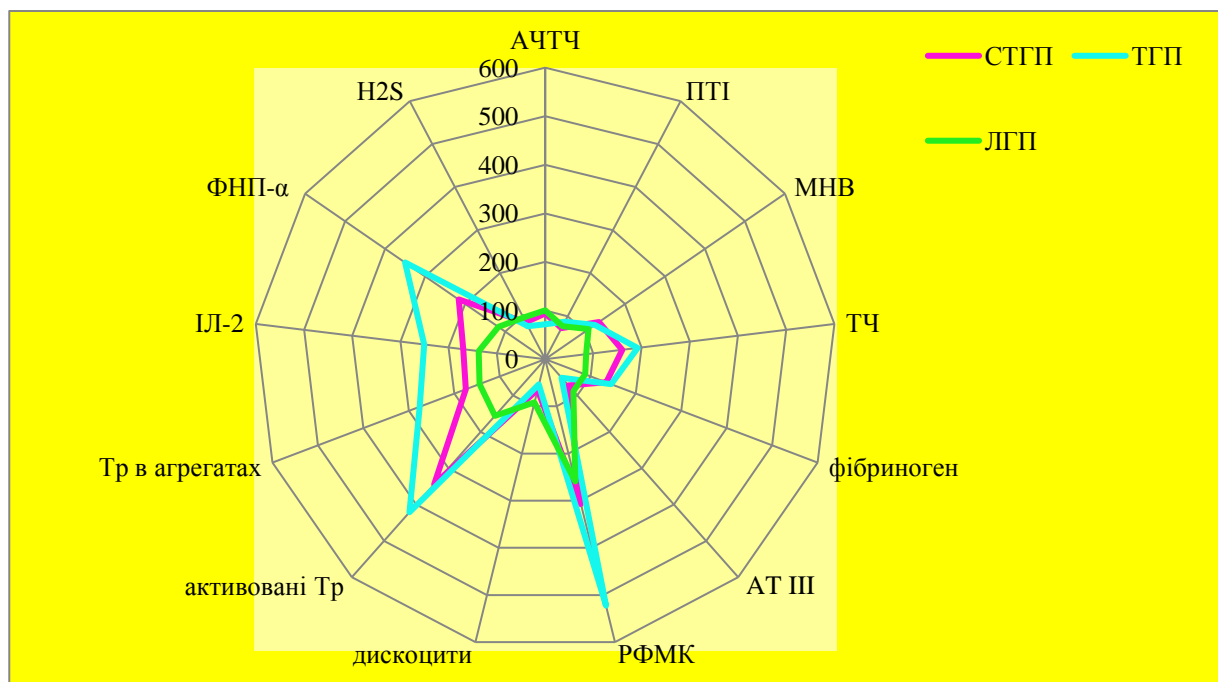


Рисунок 6.4 – Різниця між основними показниками гемостазу і запалення у хворих на ГП (показники здорових осіб прийняті за 100%)

При цьому нормальні показники були притаманні, зазвичай, хворим на легкий ГП, змінені – хворим на ГП середньої тяжкості і тяжкий ГП. Зокрема, зміна показників була суттєвішою з наростанням тяжкості запального процесу у ПЗ.

Прозапальні чинники також стимулювали, як правило, синтез один одного і пригнічували продукцію протизапальних (табл.6.1).

Таблиця 6.1. – Істотні прямі і зворотні зв'язки між медіаторами запалення у хворих на ГП

Показники запалення	ІЛ-2	ІЛ-6	ФНП- α	СРБ	НЛС	H ₂ S
ІЛ-2		+		+		-
ІЛ-6	+		+	+	+	-
ФНП- α		+		+	+	-
СРБ	+	+	+			
НЛС		+	+			
H ₂ S	-	-	-	-		

Паралельно, було визначено, що гіперкоагуляційні чинники у крові хворих на ГП посилювали дію один одного. На цьому тлі подовжувався фібриноліз і зменшувалася активність АТ ІІІ (табл.6.2).

При запаленні в організмі з'являються в підвищеній кількості гемостатично активні чинники. У результаті цього формується тромбогенеруюча система, в якій динамічну рівновагу зрушено в бік протромботичної активності, чим і характеризується стан тромбофілії. При цьому в разі локального запалення ускладненням такої тромбофілії є місцевий тромбоз, а при генералізації процесу розвивається внутрішньосудинне згортання крові.

Таблиця 6.2 – Прямі і зворотні достовірні кореляційні зв'язки між показниками гемостазу у хворих на ГП

Показники гемостазу	АЧТЧ	ТЧ	фібриноген	АТ III	час фібринолізу	РФМК	D-димери	активовані тромбоцити
АЧТЧ		-	-	+		- +	-+	-+
ТЧ	-		+	-	+	+	+	+
фібриноген	-	+		-	+	+	+	+
АТ III	+	-	-		-	-	-	-
час фібринолізу		+	+	-			+	+
РФМК	- +	+	+	-		-	+	+
D-димери	- +	+	+	-	+	+		+
активовані тромбоцити	-+	+	+	-	+	+	+	

Включення гемостатично активних чинників запального походження в процес тромбоутворення відбувається на всіх рівнях активації цього процесу – судинно-клітинному і коагуляційному. Перший рівень спеціально названий як судинно-клітинний, а не так, як загальноприйнято – судинно-тромбоцитарний. Причина в тому, що на відміну від фізіологічного гемостазу, при якому основою первинної гемостатичної реакцією є взаємодія тромбоцитів з пошкодженою судинною стінкою, в механізмі локального тромбоутворення при запаленні не менш важливе значення, а може навіть і першорядне, надається взаємодії лейкоцитів з ендотеліальними клітинами, в якій потім втягуються тромбоцити і фактори гемокоагуляції. Перш ніж станеться взаємодія лейкоцитів з ендотеліальними клітинами, лейкоцити активізуються під впливом прозапальних агентів. При цьому на їх поверхні експресуються інтегринові рецептори, для яких на поверхні ендотеліальних клітин є контррецептори.

Взаємодія лейкоцитів і ендотеліоцитів у процесі тромбоутворення спочатку може відбуватися на анатомічно незмінній, але функціонально неповноцінній судинній стінці (зниження в ендотеліоцитах синтезу NO, простацикліну, збільшення синтезу інгібітора активатора плазміногену). Такий стан судинної стінки спостерігається і при тяжкому ГП. Функціональне пошкодження судинної стінки в такому випадку стосується, в першу чергу, ендотеліоцитів. Однак до функціонального пошкодження при локальному запаленні судинної стінки може приєднатися і подальше її анатомічне ушкодження. Приєднання тромбоцитів до реакції взаємодії ендотеліоцитів і лейкоцитів замикає основний набір учасників міжклітинної взаємодії в процесі тромбоутворення при запальному процесі. У цілому ця взаємодія опосередковується хемокінами із сімейства хемоаттрактантів, молекулами адгезії, цитокінами, фібриногеном, активними факторами комплементу. Хемокіни і хемоаттрактанти судинного походження мають пряму дію на процес експресії і активації молекул адгезії в лейкоцитах і тромбоцитах, беручи участь в регуляції антитромбогенних властивостей

ендотеліоцитів. Молекули адгезії є представниками чотирьох сімейств рецепторів: селектини L, P, E; інтегрини, підродина імуноглобулінів; кадєрини. Основним рецептором у первинній взаємодії ендотеліальних клітин з лейкоцитами, а також тромбоцитів з лейкоцитами є P-селектин. Ця молекула адгезії синтезується в ендотеліоцитах і мегакаріоцитах і накопичується в тільцях Weibel-Palade ендотеліоцитів і в α -гранулах тромбоцитів. P-селектин з місця зберігання виходить на поверхневу мембрану тромбоцитів або ендотеліоцитів при їх активації, наприклад, тромбіном або гістаміном. Таким чином, запалення характеризується не тільки притаманними цьому патологічному процесу морфологічними і біохімічними ознаками, а й тим, що при цьому формується специфічна тромбогенеруюча система, до складу якої додатково до класичних компонентів входить безліч «позасистемних» чинників як тих, які привносяться самими запальними агентами, так і тих, які утворюються в результаті реакції на них організму.

Система згортання крові і вроджена запальна відповідь мають спільне походження і пов'язані загальними шляхами активації, системою регулювання і зворотним зв'язком. Двобічний зв'язок між обома системами зберігається протягом еволюції; коагуляція викликає запальні реакції і запалення викликає активацію системи згортання. Значні перехресні механізми між запаленням і коагуляцією включають в себе клітинні рецептор-опосередковані сигнали, клітинні взаємодії і продукцію отриманих мікровезикул клітинного походження ендотеліальними клітинами, лейкоцитами і тромбоцитами [76].

Перехресні механізми між імунною та гемостатичною системами відбувається на рівні всіх компонентів системи гемостазу, зокрема, ендотеліальних клітин судин, тромбоцитів, плазмового каскаду коагуляції, шляхів фізіологічних антикоагулянтів і фібринолітичної активності. Протягом запальної реакції, запальні медіатори, зокрема цитокіни, грають

центральну роль у впливі на системи гемостазу. Процеси запалення викликають наступні зміни у системі гемостазу [136]:

- підвищують рівень ТФ;
- знижують концентрацію VII фактора;
- збільшують вміст фібриногену;
- активують тромбоцити;
- пригнічують фібриноліз;
- зменшують активність АТ III і ПС.

Запалення призводить до активації коагуляції; у відповідь, коагуляція, після активації, модулює запальні шляхи. Наприклад, активація коагуляції за допомогою введення рекомбінантного фактора VII є тригером для синтезу ІЛ-6 і ІЛ-8 у здорових людей [34]. Протеаз-активовані рецептори (PARs) на імунних клітинах активуються тканинним фактором і іншими факторами згортання модулює про- і протизапальних шляхів, грає ключову роль в перехресних механізмах між коагуляцією і запаленням [68]. Не тільки фактори згортання, але й інші компоненти процесу коагуляції, такі як тромбоцити або природні антикоагулянти, мають важливий вплив на запалення.

Визначення особливостей системи гемостазу і маркерів запалення у хворих на ГП дозволило встановити тісний взаємозв'язок цих систем при даній патології, який особливо виявлявся при тяжкому перебігу захворювання.

Проведений аналіз встановив, що прозапальні цитокіни і СРБ підвищують концентрацію фібриногену, D-димерів і РФМК (крім ФНП- α) у плазмі хворих на ГП, знижують активність АТ III, пригнічують фібриноліз (крім ІЛ-6) і сприяють активуванню тромбоцитів (табл.6.3). Сульфід гідрогену, як протизапальний агент, має зворотний вплив на гемостаз, але істотно не впливав на концентрацію фібриногену (табл.6.3). Паралельно, скорочення АЧТЧ змінюється його подовженням, а ТЧ є збільшеним.

Таблиця 6.3 – Взаємозв'язок між показниками запалення і гемостазу у хворих на ГП (вірогідні прямі або зворотні кореляційні зв'язки)

Показники гемостазу	Маркери запалення					
	ІЛ-2	ІЛ-6	ФНП- α	СРБ	НЛС	H ₂ S
АЧТЧ	- +	- +	- +	- +		+
ТЧ	+	+	+	+	+	-
фібриноген	+	+	+	+		
D-димери	+	+	+	+		-
РФМК	+	+		+		-
АТ III	-	-	-	-	-	+
час фібринолізу	+		+	+		-
активовані тромбоцити	+	+	+	+		-

Таким чином, у хворих на ГП спостерігається характерна картина запально-індукованої тромбофілії: зростання прокоагуляційних чинників, зниження активності природних антикоагулянтів, пригнічення фібринолізу, активування тромбоцитів. Подовження АЧТЧ і ТЧ на цьому тлі є, швидше за все, результатом присутності у крові продуктів деградації фібрину – D-димерів і РФМК.

Перехресні механізми запалення і гемостазу, відзначені нами у хворих на ГП, можна також пояснити дією медіаторів запалення і факторів гемостазу, відомою за результатами проведених досліджень у світі.

С-реактивний білок модулює циклооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти в судинній стінці в бік зменшення синтезу простагліцину [347], підсилює зв'язування моноцитів з тромбоцитами [83] і адгезію тромбоцитів до ендотеліоцитів [84]. Навіть короткочасне підвищення рівня СРБ після болюсної ін'єкції 1,25 мг/кг рекомбінатного людського СРБ здоровим волонтерам індукувало активацію ендотеліальних клітин, викликало гостру системну запальну відповідь, і активувало коагуляційний каскад [35]. Підвищувалась концентрація розчинного Е-селектину, ІЛ-6.

Концентрація ФНП- α не змінювалася. Збільшувався рівень сироваткового амілоїду А і секреторної фосфоліпази А₂ другого типу. У 3 рази підвищилася концентрація протромбіну, у 3,5 рази – D-димерів, у 2 рази – інгібітора активатора плазміногену 1 типу.

Також СРБ здатен утворювати комплекси з фібриногеном, що активують систему комплементу [201]. Крім того, СРБ пригнічує фібриноліз через індукцію вивільнення інгібітора активації плазміногену [293] і таким чином має прокоагулянтну дію.

СРБ активує первинний гемостаз за рахунок збільшення кількості, адгезії і здатності до агрегації тромбоцитів [82].

ФНП- α збільшує експресію гена ТФ [202], продукцію інгібітора активатора плазміногену (РАІ-1) [202], пригнічує експресію тромбомодуліна і рецептора протеїну С на поверхні ендотеліоцитів [105], фібриноліз шляхом зниження експресії тканинного активатора плазміногена в ендотеліальних клітинах [226], стимулює адгезію моноцитів і нейтрофілів до ендотелію [118].

ІЛ-6 збільшує концентрацію фібриногену в плазмі [202], продукцію інгібітора активатора плазміногену (РАІ-1) [202], стимулює продукцію тромбоцитів [186], а також активує їх [218]. ІЛ-6 діє потужніше ніж ФНП- α при цитокіні-індукованій коагуляції [197].

ІЛ-2 може пригнічувати фібриноліз, тим самим сприяючи тромбоутворенню [185].

Фібриноген може зв'язуватися з інтегриновим рецептором Мас-1, який знаходиться на багатьох мієлоїдних клітинах, включаючи моноцити і нейтрофіли, а також Т-клітинах. Мас-1 бере участь в фагоцитоз, адгезії, міграції через ендотелій, а також апоптозі і дегрануляції. Зв'язування фібриногену з Мас-1 також індукує продукцію цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , потенціюючи запальну відповідь [249].

D-димери і РФМК стимулюють моноцити до вивільнення ІЛ-1, ІЛ-6 і можуть індукувати продукцію СРБ [249].

Роль **тромбоцитів** у запаленні є ілюстрацією двобічних відносин між запаленням і гемостазом [76]. Після адгезії до пошкодженої стінки судини, активовані тромбоцити вивільнюють цитокіни, фактори росту і численні прозапальні медіатори. Крім того, лейкоцити залучаються до місця пошкодження судин за механізмом тромбоцитарно-лейкоцитарної взаємодії, опосередкованої Р-селектином, який експресується на поверхні активованих тромбоцитів, і його контр-рецептором на лейкоцитах – глікопротеїновим лігандом-1 Р-селектину (PSGL-1 – P-selectin glycoprotein ligand-1). Той же самий ліганд рекрутує циркулюючі мікроезорикули з лейкоцитів до поверхні тромбоцитів, що призводить до швидкого внутрішньосудинного накопичення мікроезорикулярного ТФ, який підтримує коагуляцію, спочатку викликаною судинним тканинним фактором. Тромбоцити також сприяють рекрутменту лейкоцитів до активованого ендотелію шляхом формування Р-селектин-PSGL-1-опосередкованих кон'югатів із циркулюючими лейкоцитами. Активовані тромбоцити можуть зв'язувати і дисоціювати пентамерну форму СРБ до мономерної [130], яка має значно сильнішу прозапальну дію.

Органна або поліорганна недостатність є основною причиною смерті в ранній стадії, протягом 14 днів, при ГП. Патогенез поліорганної недостатності при ГП складний. Протеази, запальні клітини і їх медіатори, які секретуються з ПЗ в кровотік, і погіршення мікроциркуляції пояснюються в якості основних факторів, що сприяють органній недостатності при ГП.

Роль розвитку коагулопатії в патогенезі органної дисфункції при ГП часто недооцінюється. Причиною її розвитку при тяжкому перебігу захворювання є надходження в кровотік активаторів згортання крові та агрегації на тлі пошкодження ендотелію. Утворення мікрозгустків веде до блокади мікроциркуляції в органах-мішенях, збільшенню системного ураження ендотелію, гіпоксії і дисфункції цих органів і створенню передумов до вторинного інфікування. Тому, можливо доцільним, є характеризувати ПОН при ГП як коагулопатію з розвитком субсиндромів органної дисфункції.

Особливістю перебігу ГП середньої тяжкості і тяжкого ГП є виникнення органної і поліорганної дисфункції, яка має транзиторний або персистуючий перебіг. У патогенезі її виникнення особливу роль також грають порушення мікроциркуляції, агресивна дія медіаторів запалення, мікротромбоутворення.

Аналіз взаємозв'язків запалення і гемостазу у хворих на ГП дозволив визначити, що виникнення серцево-судинної, легеневої, ниркової, метаболічної і поліорганної дисфункції супроводжується активуванням плазмової ланки гемостазу і тромбоцитів, недостатньою активністю природних антикоагулянтів (АТ ІІІ), підвищеним синтезом білків гострої фази (СРБ), надмірною продукцією прозапальних цитокінів, зниженою концентрацією протективних газотрансмітерів (H_2S) (табл.6.4). Проте, вагому роль у патогенезі печінкової дисфункції грало тільки активування тромбоцитів і їх агрегація. А пригнічення фібринолізу було визначальним тільки у перебігу серцево-судинної недостатності.

Паралельно, тяжкість ГП, визначеного за шкалами Ranson і BISAP, важкість стану хворого за APACHE II і органної дисфункції за шкалою SOFA, важкість ураження ПЗ за шкалою Balthazar, асоціювалися зі скороченням АЧТЧ, подовженням ТЧ, зменшенням активності АТ ІІІ, збільшенням продуктів деградації фібрину (РФМК і D-димерів), підвищеним активуванням тромбоцитів і їх агрегацією, високим синтезом прозапальних цитокінів і СРБ (крім тяжкості ураження ПЗ за шкалою Balthazar), збільшенням НЛС і зниженням концентрації H_2S (табл.6.5).

Підвищення концентрації фібриногену істотно корелювало тільки з тяжкістю ГП, визначеною за шкалою Ranson, і важкістю стану хворого (APACHE II) і органної дисфункції (SOFA) (табл.6.5). Пригнічення фібринолізу вірогідно було пов'язано з тяжкістю ГП, визначеною за шкалою BISAP, і важкістю органної дисфункції (SOFA) (табл.6.5).

Таблиця 6.4 – Вплив компонентів гемостазу і запалення на виникнення органної дисфункції у хворих на ГП

Показники гемостазу і запалення	Види дисфункції					
	серцево-судинна	легенева	ниркова	печінкова	метаболічна	СПОД
АЧТГ	↓	↓	↓		↓	↓
МНВ	↑					
ТЧ	↑	↑	↑		↑	↑
фібриноген	↑	↑	↑			↑
АТ III	↓	↓	↓		↓	↓
час фібринолізу	↑					↑
РФМК	↑	↑	↑		↑	↑
D-димери	↑	↑	↑		↑	↑
активовані тромбоцити	↑	↑	↑	↑	↑	↑
тромбоцити в агрегатах	↑	↑	↑	↑	↑	↑
ІІ-2	↑	↑	↑		↑	↑
ІІ-6	↑	↑	↑		↑	↑
ФНП-α	↑	↑	↑		↑	↑
НЛС	↑	↑				↑
СРБ	↑	↑	↑		↑	↑
H ₂ S	↓	↓	↓			↓

Таблиця 6.5 – Зв'язок компонентів гемостазу і запалення із тяжкістю ГП, важкістю стану хворого і ураження ПЗ у хворих на ГП

Показники гемостазу і запалення	Шкала				
	Ranson	BISAP	APACHE II	SOFA	Balthazar
АЧТЧ	–	–	–	–	–
ТЧ	+	+	+	+	+
фібриноген	+		+	+	
АТ III	–	–	–	–	–
час фібринолізу		+		+	
РФМК	+	+	+	+	+
D-димери	+	+	+	+	+
активовані тромбоцити	+	+	+	+	+
тромбоцити в агрегатах	+	+	+	+	+
ІЛ-2	+	+	+	+	+
ІЛ-6	+	+	+	+	+
ФНП- α	+	+	+	+	+
НЛС	+	+	+	+	+
СРБ	+	+	+	+	
H ₂ S	–	–	–	–	–

Чутливість визначення РФМК для прогнозування легеневої дисфункції склала 86,2%, а специфічність – 83,8%, з позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65% і 88,57% (пороговий рівень 137,50 мг/л).

Чутливість визначення ІЛ-6 для прогнозування ниркової дисфункції склала 76%, а специфічність – 78% (пороговий рівень 111,30 пг/мл) з позитивною і негативною прогностичною цінністю 67,86% і 84,21%.

Клінічними кореляціями системного запалення при ГП є синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) і дисфункція органів. ССЗВ є клінічним проявом інтенсивного системного запалення у зв'язку з вивільненням

цитокинів і інших медіаторів запалення, а його кінцевим результатом є дисфункція органів. Органна недостатність, яка розвивається рано протягом декількох днів (ранній тяжкий ГП), розвивається в основному за рахунок стерильного запалення і супроводжується високою смертністю. Механізм дисфункції органів, проте, не зовсім зрозумілий. Ключові механізми, які викликають дисфункції органів [307]: 1) мікроциркуляторні порушення, що призводять до вазодилатації, капілярного витоку, і набряку; 2) порушення у коагуляції викликають тканинну гіпоксію і артеріяну гіпотензію; 3) запалення і пошкодження мітохондрій призводять до ушкодження клітин і тканин.

Отримані у роботі результати свідчать, що значну роль у розвитку органної дисфункції при тяжкому ГП грають процеси системного запалення і викликані ним процеси гіперкоагуляції, що супроводжується розладами мікроциркуляції. Виникає феномен взаємного посилення, результатом якого є поглиблення ураження як ПЗ (рис.6.5), так і органів-мішеней, у першу чергу легень (рис.6.6), серця, нирок (рис.6.7), печінки (рис.6.8), кишок, головного мозку [37, 187, 253, 255, 260, 297].

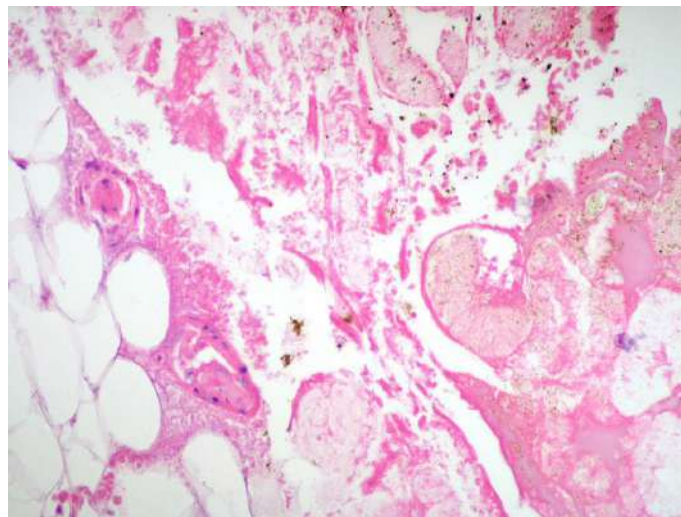


Рисунок 6.5 – Мікрофотограма: Зміни у ПЗ при деструктивному панкреатиті: субтотальний коагуляційний некроз; фібринові мікротромби у судинах мікроциркуляційного русла залози. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

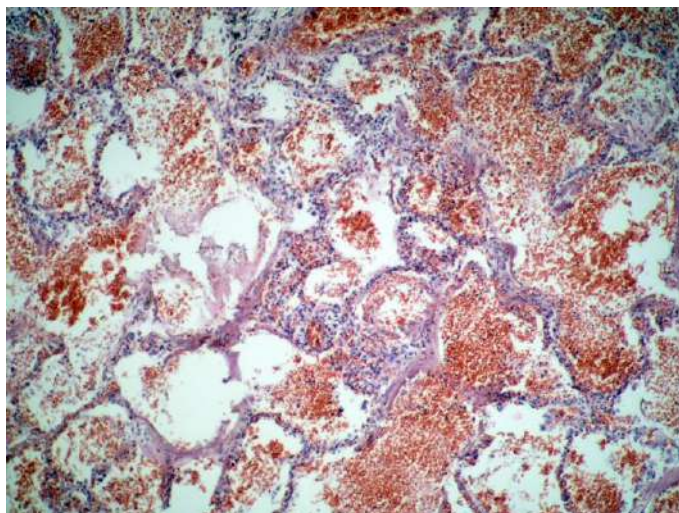


Рисунок 6.6 – Мікрофотограма: гіперемія та внутрішньоальвеольні крововиливи у легенях при ГНП. Внутрішньоальвеолярний випіт. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Фотосистема OLYMPUS C5060, об'єктив 40.

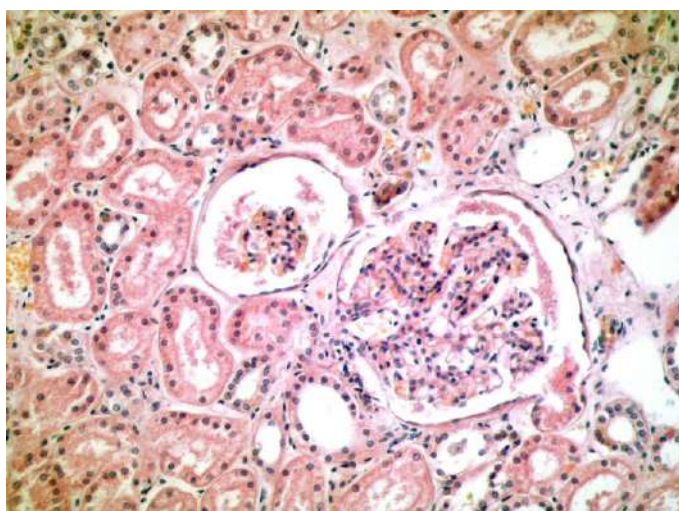


Рисунок 6.7 – Мікрофотограма: зміни в нирках у хворого на ГП: гіаліновокраплинна дистрофія і фокальний некроз епітелію звивистих каналців нирок; колапс клубочків. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

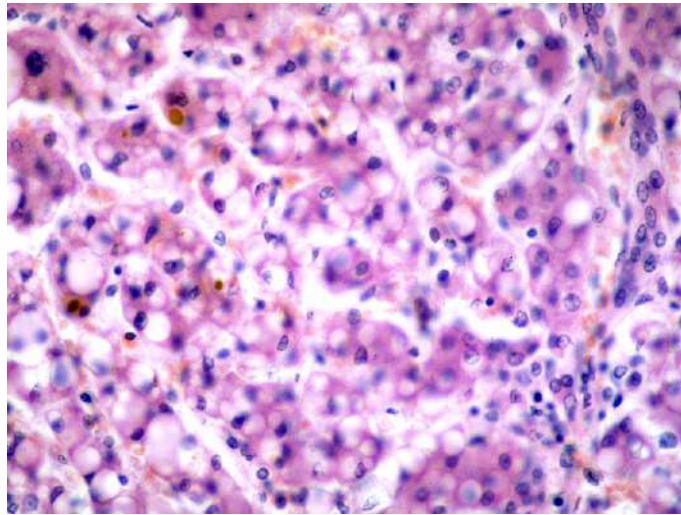


Рисунок 6.8 – Мікрофотограма: внутрішньоклітинний та внутрішньопротоковий холестаз при ГП. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Мікроскоп Nikon E200 з фотокамерою Nikon D5000, збільшення 400

Прозапальні медіатори можуть безпосередньо діяти токсично на клітини і тканини, так і опосередковано, у тому числі посилюючи мікротромбоутворення. Водночас, компоненти гемостазу можуть викликати порушення мікроциркуляції, так і посилювати експресію медіаторів системного запалення. І гемостатичні і прозапальні чинники також спроможні викликати ендотеліальну дисфункцію.

Наприклад, дія ФНП- α при ГП призводить до прямого пошкодження клітин проток ПЗ, утворення мікротромбозів, ішемії, крововиливам, некрозу і набряку [174]. Крім того, ФНП- α має прямий токсичний вплив на кардіоміоцити [323], а ІЛ-6 знижує внутрішньоклітинний кальцій і скоротливу здатність кардіоміоцитів [116] (рис.6.9).

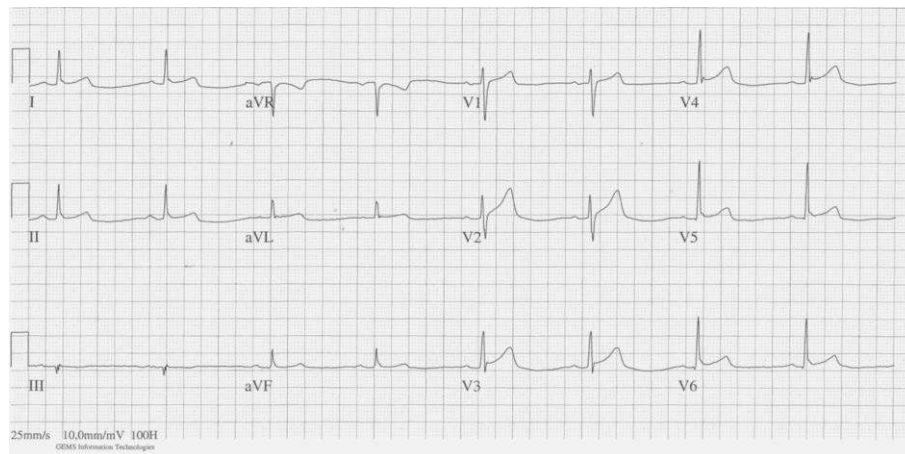


Рисунок 6.9 – ЕКГ хворого на тяжкий ГП: генералізовані відхилення ST-сегмента

Підвищений рівень D-димера при надходженні прогнозував розвиток поліорганної недостатності у хворих на ГП з чутливістю, специфічністю, позитивною і негативною прогностичною цінністю 90%, 89%, 75% і 96%, відповідно [93].

Активація коагуляції за допомогою введення рекомбінантного фактора VII є тригером для синтезу ІЛ-6 і ІЛ-8 у здорових людей [34].

Підвищення рівня фібриногену плазми пов'язано зі збільшенням числа випадків серцевої недостатності [180] і порушенням систолічної функції міокарда [129] в загальній популяції. По-перше, фібриноген має загальні реологічні ефекти на місцеву, так і системну циркуляцію, через підвищення в'язкості плазми, агрегацію тромбоцитів [244], і це може вплинути на серцевий навантаження. По-друге, фібриноген пригнічує функції ендотеліальних клітин [222] і судинну експресія прозапальних цитокінів [319], тим самим сприяючи тромбозам мікросудин і локальній ішемії міокарда. По-третє, було показано, що фібриноген [52] і система гемостазу [295] можуть взаємодіяти з ренін-ангіотензин-альдостероновою системою і тим самим внести свій внесок у збільшення серцевого функціонального і структурного ушкодження і ризик виникнення серцево-судинних ускладнень.

Коагуляція і запалення є важливими і перехресними механізмами в патогенезі ГП. Прозапальні цитокіни та інші медіатори здатні активувати систему згортання крові і пригнічувати важливі фізіологічні антикоагуляційні шляхи. Це може призвести до формування тромбозу мікросудин, сприяючи поліорганній недостатності. І навпаки, активоване протеазами згортання крові може вплинути на конкретні клітинні рецептори на клітинах і запальних ендотеліальних клітинах і, таким чином, модулювати запальну відповідь. Отже, не дивно, що в прагненні поліпшити результат лікування при ГП, увага спрямована на засоби, які послаблюють активацію обох шляхів – запалення і коагуляції.

В експериментах на тваринних моделях панкреатиту, введення гепарину [103], АТ [47], антагоніста Р-селектину [282], активного сайт-інактивованого фактора VIIa [342] або активованого протеїну С [91] призвело до зниження запалення, поліпшення перфузії тканин, а також підвищення виживання. Проте, профілактики тромбоутворення і специфічний протективний вплив на ендотелій мікроциркуляційного русла в клініці при ГП, як правило, не проводяться.

Останнім часом збільшився інтерес до використання у лікуванні хворих на ГП гепарину. Гепарин спочатку був вивчений, головним чином, з метою покращення мікроциркуляції, враховуючи, що порушення мікроциркуляції сприяє запальному процесу при ГП. Антикоагуляційний механізм дії гепарину також пов'язаний з його протизапальним ефектом в частині вторинного пригнічення стимуляції макрофагів і моноцитів [338]. Гепарин пригнічує експресію і функцію молекул адгезії, таких як Р-селектин і L-селектин. Крім того, він безпосередньо впливає на прозапальні медіатори, такі як ядерний фактор (NF)- κ B і цитокіни, і зменшує дисфункцію ендотеліальних клітин через систему NO [197]. Гепарин має сильну спорідненість до позаклітинних гістонів, які є результатом клітинної деструкції під час важкого запалення і які міцно пов'язані з ендотеліальною дисфункцією, поліорганною недостатністю і смертністю при сепсисі [248].

Зв'язування гепарину до гістонів сильно гальмує цитотоксичну активність *in vitro*.

Експериментальні дослідження показують, що введення гепарину призводить до зниження амілази, ендотеліну-1, запальних цитокінів, зокрема ФНП- α , активування NF- κ B, а також поліпшення морфологічної картини і кровопостачання в ПЗ [88]. Такі агенти можуть посилювати загоєння, пригнічуючи запалення, і можуть мати переваги в клінічній практиці. Проте, клінічні дослідження з використання гепарину при ГП лише поодинокі [100, 208], оскільки ефективність призначення для лікування коагулопатії гепаринотерапії в даний час ще дискутується [355].

Рекомендується застосовувати низькі дози гепарину в разі підтвердженої тромбоемболії або якщо в клінічній картині переважають мікротромбози судин і асоційована органна недостатність [200]. Метою є попередження утворення фібрину, схилити чашу терезів у межах мікроциркуляції в сторону антикоагуляційних механізмів і фізіологічного фібринолізу; дозволити реперфузію шкіри, нирок і головного мозку.

Для визначення дії низкомолекулярного гепарина еноксапарина при ГП його вводили щурам після індукції некротичного панкреатиту L-орнітином. При мікроскопічному дослідженні було встановлено, що еноксапарину покращує морфологічну картину як у самій ПЗ, так і в органах-мішенях.

Паралельно нормалізувалася концентрація Р-амілази, гідрогену сульфіді, креатиніну у сироватці крові і фібриногену у плазмі крові щурів, а також рівень МПО у тканині ПЗ. Зменшувався синтез патологічного оксиду азоту у ПЗ, про що свідчило зниження активності індукцибельної NO-синтази. Водночас, застосування еноксапарину в експерименті не впливало на ПІ і ПЧ у щурів, подовжувало до субнормальних величин час рекальцифікації плазми.

Таким чином, еноксапарин в експерименті на щурах при L-орнітин-індукованому ГП зменшував пошкодження ПЗ й інших органів на тлі пригнічення нітрозаційного стресу, запалення, нормалізації гемостазу.

У клініці ми застосовували еноксапарин у лікуванні у 35 хворих на ГП середньої тяжкості і 31 – на тяжкий. Препарат вводили у дозі 40 мг підшкірно раз на добу протягом 13-14 діб. Ускладнень при цьому не спостерігали.

Введення у комплекс лікування хворих на ГП середньої тяжкості еноксапарину підвищувало протромбіновий індекс, активність АТ III, покращувало фібриноліз, зменшувало кількість продуктів деградації фібрину, нормалізувало кількість у венозній крові дискоцитів і активованих тромбоцитів. Паралельно, у хворих знизився к кінцю введення препарату рівень ІЛ-2, ІЛ-6, СРБ, нормалізувався ФНП- α і H_2S . Таким чином, застосування еноксапарину у хворих на ГП середньої тяжкості сприяло покращенню показників гемостазу і мало протизапальний ефект. Помер 1 хворий (2,86%) з 35, в яких у комплексі лікування застосовувався еноксапарин, і 5 (7,94%) – з 63, у лікування яких НМГ не вводили. Отже, призначення еноксапарину у пацієнтів цієї групи призводило до зменшення летальності від 7,94% до 2,86% ($\chi^2=1,01$; $p=0,3149$).

Водночас, введення НМГ покращувало стан хворих, зменшуючи тяжкість перебігу патологічного процесу від $9,54 \pm 1,01$ пунктів за шкалою АРАСНЕ II до $5,52 \pm 1,31$ (у групі порівняння від $9,48 \pm 1,01$ до $7,49 \pm 1,58$) ($p < 0,05$).

Еноксапарин також може протектувати кишкову мікроциркуляційну дисфункцію, попереджаючи мікротромбоз [115], внаслідок чого запобігається бактеріальна транслокація і можливість інфікування некрозів.

Некрсеквестрехтомії з приводу інфікованого некрозу вимагали 4 (11,42%) пацієнти з 35 хворих, яким вводився еноксапарин, і 19 (30,16%) – з 63 групи порівняння ($\chi^2=4,39$; $p=0,0361$).

Еноксапарин був включений у комплекс лікування 31 з 57 хворих на тяжкий ГП. Дана терапія дозволила нормалізувати АЧТЧ, концентрацію фібриногену у плазмі крові, підвищити активність АТ III і фібринолізу, зменшити рівень РФМК і D-димерів. Введення еноксапарину у комплекс лікування хворих на тяжкий ГП сприяло вірогідному підвищенню кількості

дискоцитів, зменшенню відсотка активованих форм тромбоцитів і залучених в агрегати вже з третьої доби лікування.

Рівень ІЛ-2 у сироватці крові хворих на тяжкий ГП основної групи зменшувався з третьої доби, проте на другому тижні (7-14 доба) залишався вищим від концентрації в групі порівняння і у здорових осіб, що може мати позитивний вплив у дані терміни захворювання для підтримки адекватності імунної відповіді. Концентрація ІЛ-6 і СРБ у пацієнтів основної групи зменшувалася істотно швидше з третьої доби по відношенню до групи порівняння, а наприкінці першого тижня рівень ФНП- α досягав нормальних референтних значень. Рівень H_2S збільшувався при застосуванні еноксапарину і на 7-14 добу достовірно перевищував концентрацію у сироватці крові хворих групи порівняння.

Введення еноксапарину покращувало стан хворих на тяжкий ГП, враховуючи пунктову оцінку за шкалою APACHE II (від $11,94 \pm 1,39$ пунктів до $6,96 \pm 1,63$; у групі порівняння від $12,42 \pm 1,42$ до $10,18 \pm 1,44$, $p < 0,05$) і тяжкість органної дисфункції за шкалою SOFA (від $5,74 \pm 1,39$ пунктів до $1,04 \pm 1,60$; у групі порівняння від $5,38 \pm 1,36$ до $3,05 \pm 1,21$, $p < 0,05$).

Померло 3 (9,68%) хворих на тяжкий ГП з 31, в яких у комплексі лікування застосовувався еноксапарин, і 8 (30,77%) – з 26, у лікування яких НМГ не вводили. Отже, призначення еноксапарину у пацієнтів із тяжким ГП достовірно знизило летальність ($\chi^2=4,04$; $p=0,0445$).

У 14 (45,16%) пацієнтів, в яких застосовувався еноксапарин, проведено некрсеквестректомію з приводу інфікованого панкреонекрозу. Померло двоє хворих (14,29%). У 10 (38,46%) хворих з групи порівняння також проведено некрсеквестректомію (померло 3 – 30,00%). Таким чином, попередня гепаринотерапія у хворих на тяжкий ГП не впливала на частоту некрсеквестректомії ($\chi^2=0,26$; $p=0,6099$) і післяопераційну летальність ($\chi^2=0,87$; $p=0,35$), хоча знижувала її в абсолютних величинах від 30,00% до 14,29%.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі знайшло відображення нове вирішення актуального завдання – визначення особливостей взаємозв'язку запалення і гемостазу у хворих на ГП. Експериментально і клінічно обґрунтована доцільність застосування еноксапарину при ГП середньої тяжкості і тяжкому.

1. У патогенезі експериментального L-орнітин-індукованого ГП важливу роль грає нітрозацийний стрес, синтез основних газотрасмітерів – NO і H_2S , порушення у системі гемостазу. Еноксапарин в експериментальній моделі ГП на щурах зменшував пошкодження ПЗ й інших органів на тлі пригнічення нітрозацийного стресу, запалення (нормалізація МПО), покращення гемостазу.
2. Перебіг ГП супроводжується локальним або системним запаленням, змінами у системі гемостазу, вираженість яких асоціюється з тяжкістю захворювання. Особливістю для хворих на тяжкий ГП є поєднання системного запалення (надвисока експресія ІЛ-6, ФНП- α і СРБ) з прокоагуляційними змінами (підвищений фібриноген, знижена активність АТ III, подовжений фібриноліз, високий рівень РФМК і D-димерів, збільшена кількість активованих тромбоцитів).
3. Існують численні істотні прямі і зворотні кореляційні зв'язки між медіаторами запалення, показниками гемостазу у хворих на ГП. Система гемостазу і запальна відповідь пов'язані загальними шляхами активації, системою регулювання і перехресним зв'язком. Прозапальні цитокіни і СРБ підвищують концентрацію фібриногену, D-димерів і РФМК (крім ФНП- α) у плазмі хворих на ГП, знижують активність АТ III, пригнічують фібриноліз (окрім ІЛ-6) і сприяють активуванню тромбоцитів. Сульфід гідрогену має зворотний вплив на гемостаз, але істотно не впливає на концентрацію фібриногену.
4. Виникнення серцево-судинної, легеневої, ниркової, метаболічної дисфункції супроводжується активуванням плазмової ланки гемостазу і

тромбоцитів, недостатньою активністю природних антикоагулянтів (АТ ІІІ), підвищеним синтезом білків гострої фази (СРБ), надмірною продукцією прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α), зниженою концентрацією протективних газотрансмітерів (H_2S). Вагому роль у патогенезі печінкової дисфункції грає активування тромбоцитів і їх агрегація.

5. Чутливість визначення РФМК для прогнозування легеневої дисфункції склала 86,2%, а специфічність – 83,8% (пороговий рівень 137,50 мг/л), з позитивною і негативною прогностичною цінністю 80,65% і 88,57%, відповідно. Чутливість визначення ІЛ-6 для прогнозування ниркової дисфункції склала 76%, а специфічність – 78% (пороговий рівень 111,30 пг/мл), з позитивною і негативною прогностичною цінністю 67,86% і 84,21%, відповідно.
6. Тяжкість ГП, визначеного за шкалами Ranson і BISAP, важкість стану хворого за APACHE II і органної дисфункції за шкалою SOFA, важкість ураження підшлункової залози за шкалою Balthazar, асоціюються зі скороченням АЧТЧ, подовженням ТЧ, зменшенням активності АТ ІІІ, збільшенням продуктів деградації фібрину (РФМК і D-димерів), підвищеним активуванням тромбоцитів і їх агрегацією, високим синтезом прозапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП- α) і СРБ (крім тяжкості ураження ПЗ за шкалою Balthazar), збільшенням НЛС і зниженням концентрації H_2S .
7. У комплексному лікуванні хворих на ГП середньої тяжкості і тяжкий доцільно використовувати еноксапарин. У пацієнтів із ГП середньої тяжкості це зменшувало важкість стану хворих від $9,54 \pm 1,01$ пунктів за шкалою APACHE II до $5,52 \pm 1,31$ (у групі порівняння від $9,48 \pm 1,01$ до $7,49 \pm 1,58$) ($p < 0,05$), потребу у відкритій некрсеквестректомії від 30,16% до 11,42% ($\chi^2 = 4,39$; $p = 0,0361$), з тенденцією до зменшення загальної летальності від 7,94% до 2,86% ($\chi^2 = 1,01$; $p = 0,3149$).

8. Введення еноксапарину покращувало стан хворих на тяжкий ГП, враховуючи пунктову оцінку за шкалою APACHE II (від $11,94 \pm 1,39$ пунктів до $6,96 \pm 1,63$; у групі порівняння від $12,42 \pm 1,42$ до $10,18 \pm 1,44$, $p < 0,05$) і важкість органної дисфункції за шкалою SOFA (від $5,74 \pm 1,39$ пунктів до $1,04 \pm 1,60$; у групі порівняння від $5,38 \pm 1,36$ до $3,05 \pm 1,21$, $p < 0,05$), знизило летальність від 30,77% до 9,68% ($\chi^2=4,04$; $p=0,0445$). Попередня гепаринотерапія не впливала на частоту некрсеквестректомії (45,16% проти 38,46%, $\chi^2=0,26$; $p=0,6099$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анализ прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической активности крови на ранних стадиях течения острого деструктивного панкреатита / Г. Р. Самигулина, Е. А. Спиродова, Е. В. Ройтман [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – №1. – С.40-44.
2. Білик І. С. Структурні зміни підшлункової залози у хворих на гострий панкреатит з урахуванням ліпідного профілю / І. С. Білик, С. І. Іващук // Буковинський медичний вісник. – 2016. – Т.20, №1 – С.3-7.
3. Бондарчук Т. І. Вплив вітамінів С та Е на процеси ліпопероксидації та активність NO-синтазної системи в підшлунковій залозі щурів та тлі адреналін-індукованого стресу / Т. І. Бондарчук // Буковинський мед. вісн. – 2014. – Т.18, №2. – С.14-17.
4. Бромберг Б. Б. Агрегационная способность тромбоцитов у больных с острым панкреатитом / Б. Б. Бромберг, В. Ф. Киричук, А. А. Свирич // Саратовский научно–медицинский журнал. – 2009. – №(5)3. – С.438-440.
5. Вивчення фібринолізу та протеолізу плазми крові у хворих на некротичний панкреатит / А. Б. Кебкало, З. З. Парацій, О. В. Головін, В. А. Гордовський // Український журнал екстремальної медицини. – 2011. – Т.12, №4. – С.70-74.
6. Дацюк О. І. Корекція ендотеліальної дисфункції та дисцитокінемії у хворих за тяжкого гострого панкреатиту при проведенні рідинної ресусцитації / О. І. Дацюк, Г. В. Бевз, А. І. Семененко // Клін. хірургія. – 2016. - №6. – С.24-27.
7. Джарар Р. М. Коррекция системы гемостаза в лечении ранней стадии острого панкреатита / Р. М. Джарар, Е. А. Корымасов, Ю. В. Горбунов // Новости хирургии. – 2011. – Т.19, №2. – С.43-49.

8. Демидов В. М. Нові аспекти ранньої неспецифічної діагностики гострого панкреатиту з урахуванням гуморальних змін в організмі хворих / В. М. Демидов, С. М. Демидов // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2012. – Вип.3 (45) – С.27-30.
9. Детермінантно-основана класифікація тяжкості гострого панкреатиту (Міжнародний мультидисциплінарний консиліум) (українська версія) / С. М. Чуклін (S. M. Chooklin), E. P. Dellinger, C. E. Forsmark [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2015. – №1. – С.10-18.
10. Ендотоксина агресія при синдромі ентеральної недостатності у хворих на гострий некротичний панкреатит / І. В. Хомяк, О. В. Ротар, Г. Г. Петровський [та ін.] // Хірургія України. – 2016. – №2. – С.51-55.
11. Эффективность различных режимов гепаринотерапии и антиоксидантов у больных деструктивным панкреатитом / И. Н. Пасечник, В. Ю. Рыбинцев, Е. И. Скобелев, А. В. Сычев // Вестник интенсивной терапии. – 2009. – №2. – С.76-81.
12. Значимость тромбоцитарных нарушений в прогнозе исхода острого панкреатита / Б. Б. Бромберг, Н. А. Майстренко, Ю. Н. Шанин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т.12, №3. – С.4-10.
13. Іващук С. І. Імунологічна реактивність організму хворих на гострий панкреатит залежно від генезу / С. І. Іващук // Буковинський медичний вісник – 2014. – Т.18, №4. – С.38-42.
14. Мішалов В. Г. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом / В. Г. Мішалов, Л. Ю. Маркулан, Р. М. Матвеев // Хірургія України. – 2015. – №1. – С. 84-89.
15. Міщенко В. В. Підходи до лікування гострого деструктивного інфікованого панкреатиту / В. В. Міщенко, В. В. Грубник, Р. Ю. Вододюк // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. – 2015. – №1. – С.50-52.

16. Нарушения в системе гемостаза у больных острым панкреатитом и ее коррекция / С. В. Авакимян, Г. К. Карипиди, В. А. Авакимян [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №7. – С.38-40.
17. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда / О. М. Драпкина, О. О. Задорожная, В. Т. Ивашкин [и др.] // Клин. мед. – 2000. – Т.78, № 3. – С.19-23.
18. Пролонгована внутрішньоартеріальна терапія у комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит / В. І. Русин, С. С. Філіп, О. О. Болдіжар, К. Є. Румянцев // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. – 2014. – Вип.2. – С.129-132.
19. Результаты лікування пацієнтів з гострим панкреатитом в умовах багатопрофільного хірургічного стаціонару / Я. С. Березницький, Р. В. Дука, С. Л. Маліновський [та ін.] // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – Вип.23(2). – С.54-61.
20. Русин В. І. Сучасні принципи лікування легкого гострого панкреатиту / В. І. Русин, С. С. Філіп, С. М. Чобей // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Медицина. – 2012. – Вип.1(43). – С.201-205.
21. Сапожников Ю. А. Сравнение состояния системы гемостаза на ранних стадиях острого панкреатита и иных острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости / Ю. А. Сапожников, А. А. Рудик, М. В. Воробьев // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – №8. – С.95-97.
22. Тагожонов З. Ф. Диагностика и коррекция нарушений гемостаза при остром панкреатите / З. Ф. Тагожонов, В. И. Панченко, Я. Ж. Жолборсов // Вестник интенсивной терапии. – 2009 – №2. – С.82-85.
23. Тарабрин О. А. Особенности диагностики нарушений гемостаза и оптимизация инфузионной терапии при тяжелом течении деструктивного панкреатита / О. А. Тарабрин, С. С. Щербаков // Медицина неотложных состояний. – 2014. – №2(57). – С.40-44.

24. Черноמידз А. В. Функціональний стан ендотелію судин мікроциркуляторного русла у хворих на гострий панкреатит / А. В. Черноמידз // Шпитальна хірургія. – 2013. – №1. – С.73-77.
25. Чуклін С. М. Антиоксидаційний статус у хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, О. Б. Гранат // Експерим. клін. фізіол. біохім. – 2011. – №4. – С.96-102.
26. Чуклін С. М. Зміни у нутрошевих артеріях при гострому панкреатиті / С. М. Чуклін, І. В. Осміловська, О. Б. Усач // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». – 2014. – Вип.1(49) – С.179-182.
27. Чуклін С. М. Роль ендотеліну-1 і С3а-фрагмента комплекменту при вазоспазмі у хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, О. Б. Гранат // Практична медицина. – 2012. – №4. – С.3-10.
28. Чуклін С. М. Роль прозапальних цитокінів і молекул адгезії у виникненні судинних порушень і органної дисфункції у хворих на гострий панкреатит / С. М. Чуклін, О. Б. Гранат // Львівський клінічний вісник. – 2013. – №1. – С.7-12.
29. Яремчук О. З. Дослідження концентрації нітрит–аніона та прозапальних цитокінів при гострому експериментальному панкреатиті та за дії модулятора синтезу оксиду азоту / О. З. Яремчук // Медична хімія. – 2013. – Т.15, №4. – С.89-95.
30. Abdalla S. E. Coagulation profile (PT, APTT, fibrinogen level and platelets count) in Sudanese patients with acute pancreatitis / S. E. Abdalla, H. T. Adam, E. A. Abdelgadir // Merit Res. J. Microbiol. Biol. Sci. – 2013. – Vol.2. – P.1-4.
31. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy / J. Schmidt, D. W. Rattner, K. Lewandrowski [et al.] // Ann. Surg. – 1992. – Vol.215. – P.44-56.
32. Activated protein C, an anticoagulant polypeptide, ameliorates severe acute pancreatitis via regulation of mitogen-activated protein kinases / P. Chen, Y. Zhang, M. Qiao, Y. J. Yuan // Gastroenterol. – 2007. – Vol.42. – P.887-896.

33. Activated protein C improves the severity of severe acute pancreatitis via up-regulating the expressions of endothelial cell protein C receptor and thrombomodulin // C. Ping, Z. Yongping, Q. Minmin [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol.55. – P.1599-1609.
34. Activation of coagulation by administration of recombinant factor VIIa elicits interleukin 6 (IL-6) and IL-8 release in healthy human subjects / E. de Jonge, P. W. Friederich, G. P. Vlasuk [et al.] // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2003. – Vol.10. – P.495-497.
35. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans / R. J. Bisioendial, J. J. P. Kastelein, J. H. M. Levels [et al.] // *Circ. Res.* – 2005. – Vol.96. – P.714-716.
36. Activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFIa) is associated with inflammatory markers in inflammatory bowel diseases: TAFIa level in patients with IBD / D. Owczarek, A. Undas, J. H. Foley [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2011. – Vol.6. – P.13-20.
37. Acute necrotizing pancreatitis complicated with ST elevation acute myocardial infarction: a case report and literature review / P. C. Hsu, T. H. Lin, H. M. Su [et al.] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2010. – Vol.26. – P.200-205.
38. Acute pancreatitis: bench to the bedside / S. J. Pandol, A. K. Saluja, C. W. Imrie, P. A. Banks // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol.132. – P.1127-1151.
39. Acute pancreatitis with organ dysfunction associates with abnormal blood lymphocyte signaling: controlled laboratory study / J. Oiva, H. Mustonen, M. L. Kylänpää [et al.] // *Crit. Care.* – 2010. – Vol.14. – R207.
40. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E. Balthazar, D. Robinson, A. Megibow, J. Ranson // *Radiology.* – 1990. – Vol.174. – P.331-336
41. Adams R. L. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants / R. L. Adams, R. J. Bird // *Nephrology (Carlton).* –

2009. – Vol.14. – P.462-470.
42. A double-blind, randomized, controlled study to explore the efficacy of rFVIIa on intraoperative blood loss and mortality in patients with severe acute pancreatitis / J. Lu, L. M. Liao, Y. X. Geng [et al.] // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol.133. – P.574-578.
 43. Ahmed T. Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin / T. Ahmed, J. Garrigo, I. Danta // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol.329. – P.90-95.
 44. Alterations of platelet function and coagulation parameters during acute pancreatitis / E. Akbal, S. Demirci, E. Koçak [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2013. – Vol.24. – P.243-246.
 45. Alterations of platelet function, number and indexes during acute pancreatitis / K. Mimidis, V. Papadopoulos, J. Kotsianidis [et al.] // *Pancreatology.* – 2004. – Vol.4. – P.22-27.
 46. Antithrombin III / A. Afshari, J. Wetterslev, J. Brok, A. Moller // *BMJ.* – 2007. – Vol.335. – P.1248-1251.
 47. Antithrombin III prevents cerulein-induced acute pancreatitis in rats / S. Hagiwara, H. Iwasaka, C. Shingu [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol.38. – P.746-751.
 48. APACHE II: a severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, J. E. Zimmerman // *Crit. Care Med.* – 1985. – Vol.13. – P.818-829.
 49. APCAP-activated protein C in acute pancreatitis: a double-blind randomized human pilot trial / V. Pettilä, L. Kyhälä, M. L. Kylänpää [et al.] // *Crit. Care.* – 2010. – Vol.14. – R139.
 50. Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis / K. Maeda, M. Hirota, A. Ichihara [et al.] // *Pancreas.* – 2006. – Vol.32. – P.87-92.

51. Association of matrix metalloproteinases -7, -8 and -9 and TIMP-1 with disease severity in acute pancreatitis. A cohort study / E. Nukarinen, O. Lindström, K. Kuuliala [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol.11. – e0161480.
52. Association of plasma aldosterone with left ventricular mass in hypertension: interaction with plasma fibrinogen levels / C. Catena, G. L. Colussi, M. Valeri, L. A. Sechi // *Am. J. Hypertens.* – 2013. – Vol.26. – P.111-117.
53. Babu B. I. Functional protein C levels during the early phase of clinical acute pancreatitis / B. I. Babu, A. K. Siriwardena // *Pancreas*. – 2010. – Vol.39. – P.1077-1081.
54. Bajzar L. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI- dependent / L. Bajzar, M. E. Nesheim, P. B. Tracy // *Blood*. – 1996. – Vol.88. – P.2093-2100.
55. Bendas G. Cancer cell adhesion and metastasis: selectins, integrins, and the inhibitory potential of heparins / G. Bendas, L. Borsig // *Int. J. Cell. Biol.* – 2012. – Vol.2012. – Article ID 676731.
56. Bhatia M. Acute pancreatitis as a model of SIRS / M. Bhatia // *Front. Biosci.* – 2009. – Vol.14. – P.2042-2050.
57. Bhatia M. Treatment with antileukinate, a CXCR2 chemokine receptor antagonist, protects mice against acute pancreatitis and associated lung injury / M. Bhatia, A. Hegde // *Regul. Pept.* – 2007. – Vol.138. – P.40-48.
58. Bjork I. Mechanism of the anticoagulant action of heparin / I. Bjork, U. Lindahl // *Mol. Cell. Biochem.* – 1982. – Vol.48. – P.161-182.
59. Black S. C-reactive protein / S. Black, I. Kushner, D. Samols // *J. Biol. Chemistry*. – 2004. – Vol.279. – P.48487-48490.
60. Bockman D. E. Ultrastructure of human acute pancreatitis / D. E. Bockman, M. Büchler, H. G. Beger // *Int. J. Pancreatol.* – 1986. – Vol.1. – P.141-153.
61. Bouma B. N. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U) / B. N. Bouma, J. C. Meijers // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol.1. – P.1566-1574.

62. Bowler S. D. Heparin inhibits the immediate response to antigen in the skin and lungs of allergic subjects / S. D. Bowler, S. M. Smith, P. S. Lavercombe // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol.147. – P.160-163.
63. Bradley P. P. Cellular and extracellular myeloperoxidase in pyogenic inflammation / P. P. Bradley, R. D. Christensen, G. Rothstein // *Blood.* – 1982. – Vol.60. – P.618-622.
64. Butenas S. Active tissue factor in blood? / S. Butenas, K. G. Mann // *Nat. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P.1155-1156.
65. Buyue Y. Low molecular weight heparin inhibits plasma thrombin generation via direct targeting of factor IXa: contribution of the serpin-independent mechanism / Y. Buyue, T. M. Misenheimer, J. P. Sheehan // *J. Thromb. Haemost.* – 2012. – Vol.10. – P.2086-2098.
66. Calcium signalling in pancreatic stellate cells: Mechanisms and potential roles / O. Gryshchenko, J. V. Gerasimenko, O. V. Gerasimenko, O. H. Petersen // *Cell Calcium.* – 2016. – Vol.59. – P.140-144.
67. Cao X. The role of hydrogen sulfide in renal system / X. Cao, J. S. Bian // *Frontiers in Pharmacology.* – 2016. – Vol.7. – 385.
68. Causes and consequences of coagulation activation in sepsis: an evolutionary medicine perspective / M. M. Fiusa, M. A. Carvalho-Filho, J. M. Annichino-Bizzacchi, E.V. De Paula. // *BMC Med.* – 2015. – Vol.13. – 105.
69. Cell death and DAMPs in acute pancreatitis / R. Kang, M .T. Lotze, H. J. Zeh [et al.] // *Mol. Med.* – 2014. – Vol.20. – P.466-477.
70. Chan M. V. Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments / M. V. Chan, J. L. Wallace // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2013. – Vol.305. – G467-473.
71. Characterization of a heparin-binding site on the catalytic domain of factor X_{II}a: mechanism of heparin acceleration of factor X_{II}a inhibition by the serpins antithrombin and C1-inhibitor / L. Yang, M. F. Sun, D. Gailani, A. R. Rezaie // *Biochemistry.* – 2009. – Vol.48. – P.1517-1524.

72. Chemerin: a new biomarker to predict postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis // A. R. Koksai, S. Boga, H. Alkim [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol.28. – P.714-721.
73. Chooklin S. Advanced oxidation protein products in acute pancreatitis / S. Chooklin // *Surg. Chron.* – 2014. – Vol.19. – P.139-142.
74. Circulating neutrophil counts and mortality in septic shock / J. F. Bermejo-Martin, E. Tamayo, G. Ruiz [et al.] // *Crit. Care.* – 2014. – Vol.18. – 407.
75. Classification of acute pancreatitis–2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut.* – 2013. – Vol.62. – P.102-111.
76. Clinical aspects of the haemostasis–inflammation interface / A. Z. Galal, S. A. Shoeib, H. S. El Barbary, W. R. Abu-Sabala // *Menoufia Medical Journal.* – 2015. – Vol.28. – P.282-288.
77. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis / J. A. Greenberg, J. Hsu, Bawazeer M. [et al.] // *Can. J. Surg.* – 2016. – Vol.59. – P.128-140.
78. Coagulative disorders in human acute pancreatitis: role for the D-dimer / T. Salomone, P. Tosi, G. Palareti [et al.] // *Pancreas.* – 2003. – Vol.26. – P.111-116.
79. Complications of endoscopic sphincterotomy: can heparin prevent acute pancreatitis after ERCP? / T. Rabenstein, S. Roggenbuck, B. Framke [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol.55. – P.476-483.
80. Consensus guidelines on severe acute pancreatitis / Italian Association for the Study of the Pancreas (AISP), R. Pezzilli, A. Zerbi [et al.] // *Dig. Liver Dis.* 2015. – Vol.47. – P.532-543.
81. Conversion of antithrombin from an inhibitor of thrombin to a substrate with reduced heparin affinity and enhanced conformational stability by binding of a tetradecapeptide corresponding to the P1 to P14 region of the putative reactive bond loop of the inhibitor / I. Bjork, K. Ylinenjarvi, S. T. Olson, P. E. Bock // *J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol.267. – P.1976-1982.

82. C-reactive protein and venous thromboembolism: causal or casual association? / G. Lippi, E. J. Favaloro M. Montagnana, M. Franchini // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2010. – Vol.48. – P.1693-1701.
83. C-reactive protein promotes monocyte-platelet aggregation: an additional link to the inflammatory-thrombotic intricacy / H. D. Danenberg, N. Kantak, E. Grad [et al.] // *Eur. J. Haematol.* – 2007. – Vol.78. – P.246-252.
84. C-reactive protein promotes platelet adhesion to endothelial cells: a potential pathway in atherothrombosis / G. Yaron, A. Brill, O. Dashevsky [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2006. – Vol.134. – P.426-431.
85. Criddle D. N. Reactive oxygen species, Ca(2+) stores and acute pancreatitis; a step closer to therapy? / D. N. Criddle // *Cell Calcium.* – 2016. – Vol.60. – P.180-189.
86. Critical role of CXC chemokines in endotoxemic liver injury in mice / X. Li, D. Klintman, Q. Liu [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol.75. – P.443-452.
87. Cuthbertson C. M. Disturbances of the microcirculation in acute pancreatitis / C. M. Cuthbertson, C. Christophi // *Br. J. Surg.* – 2006. – Vol.93. – P.518-530.
88. Cytokines in blood from septic patients interact with surface-immobilized heparin / J. Axelsson, M. Ferreira, L. Adolfsson [et al.] // *ASAIO J.* // 2010. – Vol.56. – P.48-51.
89. Dabrowski A. The effect of platelet activating factor antagonist (BN 52021) on acute experimental pancreatitis with reference to multiorgan oxidative stress / A. Dabrowski, A. Gabryelewicz, L. Chyczewski // *Int. J. Pancreatol.* – 1995. – Vol.17. – P.173-180.
90. Davalos D. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease / D. Davalos, K. Akassoglou // *Semin. Immunopathol.* – 2012. – Vol.34. – P.43-62.
91. Decreased inflammation and improved survival with recombinant human activated protein C treatment in experimental acute pancreatitis // G. Alsfasser, A. L. Warshaw, S. Thayer [et al.] // *Arch. Surg.* – 2006. – Vol.141.

- P.670-676.
92. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2012. – Vol.19. – P.259-265.
 93. D-dimer in acute pancreatitis: a new approach for an early assessment of organ failure / D. Radenkovic, D. Bajec, N. Ivancevic [et al.] // *Pancreas.* – 2009. – Vol.38. – P.655-660.
 94. Del Giudice L. A. The role of tissue factor and tissue factor pathway inhibitor in health and disease states / L. A. Del Giudice, G. A. White // *J. Vet. Emerg. Crit. Care.* – 2009. – Vol.19. – P.23-29.
 95. Delvaeye M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately? / M. Delvaeye, E. M. Conway // *Blood.* – 2009. – Vol.114. – P.2367-2374.
 96. de Stoppelaar S. F. The role of platelets in sepsis / S. F. de Stoppelaar, C. van't Veer, T. van der Poll // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol.112. – P.666-677.
 97. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E. P. Dellinger, C. E. Forsmark, P. Layer [et al.] // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol.256. – P.875-880.
 98. Disorders of hemostasis during the surgical management of severe necrotizing pancreatitis / D. Radenkovic, D. Bajec, A. Karamarkovic [et al.] // *Pancreas.* – 2004. – Vol.29. – P.152-156.
 99. Dual mechanism of integrin α IIb β 3 closure in procoagulant platelets / N. J. Mattheij, K. Gilio, R. van Kruchten [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol.288. – P.13325-13336.
 100. Effect of lower-molecular weight heparin in the prevention of pancreatic encephalopathy in the patient with severe acute pancreatitis / X. S. Lu, F. Qiu, Y. X. Li [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol.39. – P.516-519.
 101. Effect of the hydrogen sulfide donor GYY4137 on platelet activation and microvascular thrombus formation in mice / E. Grambow, F. Mueller-Graf, E.

- Delyagina [et al.] // *Platelets*. – 2014. – Vol.25. – P.166-174.
102. Effects of factor VIII levels on the APTT and anti-Xa activity under a therapeutic dose of heparin / M. Mitsuguro, A. Okamoto, Y. Shironouchi [et al.] // *Int. J. Hematol.* – 2015. – Vol.101. – P.119-125.
103. Effects of heparin in experimental models of acute pancreatitis and post-ERCP pancreatitis / T. Hackert, J. Werner, M. M. Gebhard, E. Klar // *Surgery*. – 2004. – Vol.135. – P.131-138.
104. Effects of intensive insulin therapy combined with low molecular weight heparin anticoagulant therapy on severe pancreatitis / J. D. Du, X. Zheng, Z. Q. Huang [et al.] // *Exp. Therap. Med.* – 2014. – Vol.8. – P.141-146.
105. Effects of TNF- α and curcumin on the expression of thrombomodulin and endothelial protein C receptor in human endothelial cells / B. Nan, P. Lin, A. B. Limsden [et al.] // *Thrombosis Res.* – 2005. – Vol.115. – P.417-426.
106. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / G. R. Bernard, J. L. Vincent, P. F. Laterre [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.344. – P.699-709.
107. Efficacy of continuous regional arterial infusion with low-molecular-weight heparin for severe acute pancreatitis in a porcine model / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *Shock*. – 2014. – Vol.41. – P.443-448.
108. Efficacy of resistin and leptin in predicting persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / P. Yu, S. Wang, Z. Qiu [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – Vol.16. – P.952-957.
109. Elevation of plasma tissue factor levels in patients with severe acute pancreatitis / H. Sawa, T. Ueda, Y. Takeyama [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol.41. – P.575-581.
110. Ellery P. E. Tissue factor pathway inhibitor: then and now / P. E. Ellery, M. J. Adams // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol.40. – P.881-886.
111. Endoplasmic reticulum stress is activated in acute pancreatitis / J. S. Wu, W. M. Li, Y. N. Chen [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2016. – Vol.17. – P.295-303.
112. Endothelial transcytosis of myeloperoxidase confers specificity to vascular

- ECM proteins as targets of tyrosine nitration / S. Baldus, J. P. Eiserich, A. Mani [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol.108. – P.1759-1770.
113. Endotoxin and thrombin elevate rodent endothelial cell protein C receptor mRNA levels and increase receptor shedding in vivo / J. M. Gu, Y. Katsuura, G. L. Ferrell [et al.] // *Blood.* – 2000. – Vol.95. – P.1687-1693.
114. Enhancement of ICAM-1 via the JAK2/STAT3 signaling pathway in a rat model of severe acute pancreatitis-associated lung injury / X. Han, Y. Wang, H. Chen [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol.11. – P.788-796.
115. Enoxaparin sodium prevents intestinal microcirculatory dysfunction in endotoxemic rats / Y. C. Yeh, M. J. Wang, C. P. Lin [et al.] // *Crit. Care.* – 2012. – Vol.16. – R59.
116. Epac activation inhibits IL-6-induced cardiac myocyte dysfunction / H. Jin, T. Fujita, M. Jin [et al.] // *J. Physiol. Sci.* – 2016. Dec 19. [Epub ahead of print]
117. Esmon C. T. Coagulation inhibitors and inflammation / C. T. Esmon // *Biochem. Soc. Trans.* – 2005. – Vol.33 (Pt 2). – P.401-405.
118. Esmon C. T. Inflammation and thrombosis / C. T. Esmon // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol.1. – P.1343-1348.
119. Esmon C. T. The endothelial cell protein C receptor / C. T. Esmon // *Thromb. Haemost.* – 2000. – Vol.83. – P.639-643.
120. Esmon C. T. The impact of the inflammatory response on coagulation / C. T. Esmon // *Thromb. Res.* – 2004. – Vol.114. – P.321-327.
121. Esmon C. T. The interactions between inflammation and coagulation / C. T. Esmon // *Br. J. Haematol.* – 2005. – Vol.131. – P.417-430.
122. Esmon C. T. The protein C pathway / C. T. Esmon // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.28. – S.44-48.
123. Evaluation of oxidant/anti-oxidants status in patients with mild acute pancreatitis / H. Baser, U. Can, D. Karasoy [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.* – 2016. – Vol.79. – P.23-28.
124. Evaluation of recombinant platelet-activating factor acetylhydrolase for reducing the incidence and severity of post-ERCP acute pancreatitis / S.

- Sherman, W. M. Alazmi, G. A. [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol.69, 3 Pt 1. – P.462-472.
125. Ewald N. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management / N. Ewald, P. D. Hardt, H. U. Kloer // *Curr. Opin. Lipidol.* – 2009. – Vol.20. – P.497-504.
126. Expression pattern of HMGB1 and its association with autophagy in acute necrotizing pancreatitis / C. Yu, X. Yu, H. W. Zhu [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2016. – Vol.14. – P.5507-5513.
127. Extended evaluation of recombinant human activated protein C United States Trial (ENHANCE US): a single-arm, phase 3B, multicenter study of drotrecogin alfa (activated) in severe sepsis / G. R. Bernard, B. D. Margolis, H. M. Shaniy [et al.] // *Chest.* – 2004. – Vol.125. – P.2206-2216.
128. Fan S. T. Integrin regulation of leukocyte inflammatory functions. CD11b/CD18 enhancement of the tumor necrosis factor-alpha responses of monocytes / S. T. Fan, T. S. Edgington // *J. Immunol.* – 1993. – Vol.150. – P. 2972-2980.
129. Fibrinogen and left ventricular myocardial systolic function: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / R. T. Yan, V. Fernandes, A. T. Yan [et al.] // *Am. Heart J.* – 2010. – Vol.160. – P.479-486.
130. Filep J. G. Platelets affect the structure and function of C-reactive protein / J. G. Filep // *Circ. Res.* – 2009. – Vol.105. – P.109-111.
131. Fine N. L. Objective evaluation of heparin in the treatment of asthma / N. L. Fine, C. Shim, M. H. Williams Jr. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1968. – Vol.98. – P.886-887.
132. Finotti P. Differential mechanisms for structural and functional alterations of trypsin by heparin, evidence for a specific, radical-generating mechanism at low heparin concentrations / P. Finotti, C. Corvaja, A. Pagetta // *Free Radic. Biol. Med.* – 1999. – Vol.27. – P.1378-1385.
133. Finotti P. Heparin-induced structural and functional alterations of bovine trypsin / P. Finotti, S. Manente // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1994. –

Vol.1207. – P.80-87.

134. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis / R. G. Knodell, K. G. Ishak, W. C. Black [et al.] // *Hepatology*. – 1981. – Vol.1. – P.431-435.
135. Forsmark C. E. Acute pancreatitis / C. E. Forsmark, S. Swaroop Vege, C. M. Wilcox // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol.375. – P.1972-1981.
136. Franchini M. Inflammation and hemostasis: a bidirectional interaction / M. Franchini, D. Veneri, G. Lippi // *Clin. Lab.* – 2007. – Vol.53. – P.63-67.
137. Gaffney A. Rheumatoid arthritis and heparin / A. Gaffney, P. Gaffney // *Br. J. Rheumatol.* – 1996. – Vol.35. – P.808-809.
138. García P. S. The role of thrombin and protease-activated receptors in pain mechanisms / P. S. García, A. Gulati, J. H. Levy // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol.103. – P.1145-1151.
139. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease / R. De Caterina, S. Husted, L. Wallentin [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2013. – Vol.109. – P.569-579.
140. Gotoh T. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress / T. Gotoh, M. Mori // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – Vol.26. – P. 1439-1446.
141. Gotte M. Syndecans in inflammation / M. Gotte // *FASEB J.* – 2003. – Vol.17. – P.575-591.
142. Granger J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators / J. Granger, D. Remick // *Shock*. – 2005. – Vol.24, Suppl.1. – P.45-51.
143. Griffin J. H. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways / J. H. Griffin, B. V. Zlokovic, L. O. Mosnier // *Int. J. Hematol.* – 2012. – Vol.95. – P.333-345.
144. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis / A. Habtezion // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2015. – Vol.31. – P.395-399.

145. Healing effect of heparin in the course of edematous, cerulean-induced acute pancreatitis / P. Ceranowicz, M. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // *Przegląd Gastroenterol.* – 2009. – Vol.4. – P.199-205.
146. Heparan sulfates mediate the interaction between platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) and the G α q/11 subunits of heterotrimeric G proteins / N. G. dela Paz, B. Melchior, F. Y. Shayo, J. A. Frangos // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol.289. – P.7413-7424.
147. Heparin and insulin in the treatment of hypertriglyceridemia-induced severe acute pancreatitis / H. Alagozlu, M. Cindoruk, T. Karakan, S. Unal // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol.51. – P.931-933.
148. Heparin and nitric oxide treatment in experimental acute pancreatitis in rats / M. Dobosz, Z. Wajda, S. Hac [et al.] // *Forum (Genova).* – 1998. – Vol.8. – P.303-310.
149. Heparin and protease inhibitors in the prevention of experimental acute pancreatic necrosis in dogs / A. Gabryelewicz, S. Niewiarowski, J. Prokopowicz, J. Chlebowski // *Digestion.* – 1969. – Vol.2. – P.7-16.
150. Heparin attenuates TNF alpha induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism / A. Salas, M. Sans, A. Soriano [et al.] // *Gut.* – 2000. – Vol.47. – P.88-96.
151. Heparin displaces interferon-gamma-inducible chemokines (IP-10, I-TAC, and Mig) sequestered in the vasculature and inhibits the transendothelial migration and arterial recruitment of T cells / H. Ranjbaran, Y. Wang, T. D. Manes [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol.114. – P.1293-1300.
152. Heparin fails to inhibit the leukocyte recruitment for an extended time following inflammatory stimulus / D. S. Arimateia, A. da Silva Brito, F. M. de Azevedo [et al.] // *Pharm. Biol.* – 2015. – Vol.53. – P.72-77.
153. Heparin improves organ microcirculatory disturbances in caerulein-induced acute pancreatitis in rats / M. Dobosz, L. Mionskowska, S. Hac [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.10. – P.2553-2256.

154. Heparin inhibits protective effect of ischemic preconditioning in ischemia/reperfusion-induced acute pancreatitis / Z. Warzecha, A. Dembinski, P. Ceranowicz [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2012. – Vol.63. – P.355-365.
155. Heparin inhibits the inflammatory response induced by LPS and HMGB1 by blocking the binding of HMGB1 to the surface of macrophages / L. Li, Y. Ling, M. Huang [et al.] // *Cytokine.* – 2015. – Vol.72. – P.36-42.
156. Heparin in inflammation: Potential therapeutic applications beyond anticoagulation / D. J. Tyrrell, A. P. Horne, K. R. Holme [et al.] // *Adv. Pharmacol.* – 1999. – Vol.46. – P.151-208.
157. Heparin is an adhesive ligand for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD1) / M. S. Diamond, R. Alon, C. A. Parkos [et al.] // *J. Cell. Biol.* – 1995. – Vol.130. – P.1473-1482.
158. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins / L. Wang, J. R. Brown, A. Varki, J. D. Esko // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol.110. – P.127-136.
159. Heparins increase endothelial nitric oxide bioavailability by liberating vessel-immobilized myeloperoxidase / S. Baldus, V. Rudolph, M. Roiss [et al.] // *Circulation.* – 2006. – Vol.113. – P.1871-1878.
160. Heparyna i jej działanie przeciwzapalne w układzie pokarmowym / Z. Warzecha, M. Dembiński, P. Ceranowicz [et al.] // *Gastroenterologia Pol.* – 2010. – Vol.17. – P.227-233.
161. Highly active heparin species with multiple binding sites for antithrombin / R. D. Rosenberg, R. E. Jordan, L. V. Favreau, L. H. Lam // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1979. – Vol.86. – P.1319-1324.
162. Hodgkinson C. P. Functional Toll-like receptor 4 mutations modulate the response to fibrinogen / C. P. Hodgkinson, K. Patel, S. Ye // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol.100. – P.301-307.
163. Hegyi P. The role of nitric oxide in the physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas / P. Hegyi, Z. Rakonczay Jr. // *Antioxid. Redox Signal.* 2011. – Vol.15. – P.2723-2741.

164. Hooper K. An updated view of hemostasis: mechanisms of hemostatic dysfunction associated with sepsis / K. Hooper, S. Bateman // *J. Vet Emerg. Crit. Care.* – 2005. – Vol.15. – P.83-91.
165. H₂S mitigates severe acute pancreatitis through the PI3K/AKT-NF- κ B pathway in vivo / C. Y. Rao, L. Y. Fu, C. L. Hu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol.21. – P.4555-4563.
166. Hydrogen sulfide attenuated tumor necrosis factor- α -induced inflammatory signaling and dysfunction in vascular endothelial cells / L. L. Pan, X. H. Liu, Q. H. Gong [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6. – e19766.
167. Hydrogen sulfide attenuates hepatic ischemia-reperfusion injury: Role of antioxidant and antiapoptotic signaling / S. Jha, J. W. Calvert, M. R. Duranski [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2008. – Vol.295. – H801-806.
168. Hydrogen sulfide attenuates inflammatory hepcidin by reducing IL-6 secretion and promoting SIRT1-mediated STAT3 deacetylation / H. Xin, M. Wang, W. Tang [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2016. – Vol.24. – P.70-83.
169. Hydrogen sulfide is an endogenous modulator of leukocyte-mediated inflammation / R. C. Zanardo, V. Brancaleone, E. Distrutti [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – Vol.20. – P.2118-2120.
170. Hydrogen sulfide protects rat lung from ischemia-reperfusion injury / Z. Fu, X. Liu, B. Geng [et al.] // *Life Sci.* – 2008. – Vol.82. – 1196-1202.
171. Hydrogen sulfide suppresses high glucose-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 in endothelial cells / Q. Guan, X. Wang, L. Gao [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2013. – Vol.62. – P.278-284.
172. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis – treatment with heparin and insulin / A. Monga, A. Arora, R. P. Makkar, A. K. Gupta // *Indian J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol.22. – P.102-103.
173. Ikezoe T. Thrombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation / T. Ikezoe // *J. Intensive Care.* – 2015. – Vol.3. – 8 p.

174. Impact of microcirculatory flow pattern changes on the development of acute edematous and necrotizing pancreatitis in rabbit pancreas / E. Klar, W. Schrott, T. Foitzik [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol.39. – P.2639-2644.
175. Importance of platelet aggregation in patients with end-stage renal disease / Z. Martinović, N. Basić-Jukić, D. B. Pavlović, P. Kes // *Acta Clin. Croat.* – 2013. – Vol.52. – P.472-477.
176. Improved autophagic flux is correlated with mTOR activation in the later recovery stage of experimental acute pancreatitis / Y. Y Hu., C. H. Zhou, W. H. Dou [et al.] // *Pancreatology.* – 2015. – Vol.15. – P.470-477.
177. Increased activity and expression of Ca(2+)-dependent NOS in renal cortex of ANG II-infused hypertensive rats / S. Y. Chin, K. N. Pandey, S. J. Shi [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol.277. – P.797-804.
178. Increased expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on peripheral blood neutrophils in acute pancreatitis / A. Dabrowski, J. Osada, M. I. Dabrowska [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2014. – Vol.59. – P.102-107.
179. Infection and inflammation and the coagulation system / M. Levi, T. T. Keller, E. van Gorp [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2003. – Vol.60. – P.26-39.
180. Inflammation-sensitive plasma proteins are associated with increased incidence of heart failure: a population-based cohort study / G. Engstrom, B. Hedblad, P. Tyden, F. Lindgarde // *Atherosclerosis.* – 2009. – Vol.202. – P.617-622.
181. Inhibition by heparin of platelet activation induced by neutrophil-derived cathepsin G / V. Ewangelista, P. Piccardoni, N. Maugeri [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol.216. – P.401-405.
182. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates lung tissue damage after hind limb ischemia-reperfusion in rats / O. Koxsel, C. Yildirim, L. Cinel [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 2005. – Vol.51. – P.453-462.
183. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis / P. Jain, R. R. Rai, H. Udawat // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13. – P.2642-2643.

184. Interactions between coagulation and complement – their role in inflammation / K. Oikonomopoulou, D. Ricklin, P. A. Ward, J. D. Lambris // *Semin. Immunopathol.* – 2012. – Vol.34. – P.151-165.
185. Interleukin-2 as a predictor of early postoperative atrial fibrillation after cardiopulmonary bypass graft (CABG) / Ł. Hak, J. Myśliwska, J. Wieckiewicz [et al.] // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2009. – Vol.29. – P.327-332.
186. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis / A. Kaser, G. Brandacher, W. Steurer [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol.98. – P.2720-2725.
187. Intestinal permeability and systemic endotoxemia in patients with acute pancreatitis / M. Schietroma, B. Pessia, F. Carlei [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* // 2016. – Vol.87. – P.138-144.
188. Ischemia-reperfusion reduces cystathionine-beta-synthase-mediated hydrogen sulfide generation in the kidney / Z. Xu, G. Prathapasinghe, N. Wu [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2009. – Vol.297. – F27-35.
189. Janisch N. H. Advances in management of acute pancreatitis / N. H. Janisch, T. B. Gardner // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol.45. – P.1-8.
190. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis. Japanese Guidelines 2015 / M. Yokoe, T. Takada, T. Mayumi [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2015. – Vol.22. – P.405-432.
191. Jiang C. Y. Resistin aggravates the expression of proinflammatory cytokines in cerulein-stimulated AR42J pancreatic acinar cells / C. Y. Jiang, W. Wang // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – Vol.15. – P.502-506.
192. Jurk K. Analysis of platelet function and dysfunction / K. Jurk // *Hamostaseologie.* – 2015. – Vol.35. – P.60-72.
193. Kubier A. Endogenous anticoagulants / A. Kubier, M. O'Brien // *Top. Companion Anim. Med.* – 2012. – Vol.27. – P.81-87.
194. Lee M. J. Heparin inhibits activation of latent transforming growth factor- β 1 /

- M. J. Lee // *Pharmacology*. – 2013. – Vol.92. – P.238-244.
195. Leung L. L. Regulation of tissue inflammation by thrombin-activatable carboxypeptidase B (or TAFI) / L. L. Leung, T. Nishimura, T. Myles // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol.632. – P.61-69.
196. Leung P. S. Pancreatic acinar cell: Its role in acute pancreatitis / P. S. Leung, S. P. Ip // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2006. – Vol.38. – P.1024-1030.
197. Levi M. Coagulation and sepsis / M. Levi, T. van der Poll // *Thromb. Res.* – 2017. – Vol.149. – P.38-44.
198. Levi M. Coagulation in patients with severe sepsis / M. Levi, Tv. Poll // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2015. – Vol.41. – P.9-15.
199. Levi M. Disseminated intravascular coagulation / M. Levi, H. ten Cate // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.341. – P.586-592.
200. Levi M. Disseminated intravascular coagulation:a review for the internist / M. Levi, T. van der Poll // *Int. Emerg. Med.* – 2013. – Vol.8. – P.23-32.
201. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation / M. Levi // *Hamostaseologie*. – 2010. – Vol. 30. – P.10-16.
202. Libbi P. Inflammation and thrombosis: the clot thickens / P. Libbi, D. I. Simon // *Circulation*. – 2001. – Vol.103. – P.1718-1720.
203. Lisman T. Activation and regulation of hemostasis in acute liver failure and acute pancreatitis / T. Lisman, R. J. Porte // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2010. – Vol.36. – P.437-443.
204. Loganin protects against pancreatitis by inhibiting NF- κ B activation / M. J. Kim, G. S. Bae, I. J. Jo [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2015. – Vol.765. – P.541-550.
205. Low anticoagulant heparin targets multiple sites of inflammation, suppresses heparin-induced thrombocytopenia, and inhibits interaction of RAGE with its ligands / N. V. Rao, B. Argyle, X. Xu [et al.] // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2010. – Vol.299. – C97-110.

206. Low-dose heparin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial / O. Barkay, E. Niv, E. Santo[et al.] // *Surg. Endosc.* – 2008. – Vol.22. – P.1971-1976.
207. Low-dose heparin in the prevention of post endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / S. Li, G. Cao, X. Chen, T. Wu // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol.24. – P.477-481.
208. Low molecular weight heparin in the treatment of severe acute pancreatitis: a multiple centre prospective clinical study / X. S. Lu, F. Qiu, J. Q. Li [et al.] // *Asian J Surg.* – 2009. – Vol.32. – P.89-94.
209. Low molecular weight heparin may prevent acute lung injury induced by sepsis in rats // F. Ning, X. Wang, L. Shang [et al.] // *Gene.* – 2015. – Vol.557. – P.88-91.
210. Low molecular weight heparin relieves experimental colitis in mice by downregulating IL-1 β and inhibiting syndecan-1 shedding in the intestinal mucosa / X. F. Wang, A. M. Li, J. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol.8. – e66397.
211. Ludwig R. J. Structural requirements of heparin and related molecules to exert a multitude of anti-inflammatory activities / R. J. Ludwig, S. Alban, W. H. Boehncke // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol.6. – P.1009-1023.
212. Ludwig R. J. Therapeutic use of heparin beyond anticoagulation / R. J. Ludwig // *Cur. Drug Disc. Technol.* – 2009. – Vol.6. – P.281-289.
213. Lung ischemia reperfusion injury: a bench-to-bedside review / P. D. Weyker, C. A. Webb, D. Kiamanesh, B. C. Flynn // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2013. – Vol.17. – P.28-43.
214. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit // C. P. de Jager, P. T. van Wijk, R. B. Mathoera [et al.] // *Crit. Care.* – 2010. – Vol.14. – R192.
215. Lwaleed B. A. Tissue factor pathway inhibitor: structure, biology and

- involvement in disease / B. A. Lwaleed, P. S. Bass // *J. Pathol.* – 2006. – Vol.208. – P.327-339.
216. Madsen J. J. Tissue factor activates allosteric networks in factor VIIa through structural and dynamic changes / J. J. Madsen, E. Persson, O. H. Olsen // *J. Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol.13. – P.262-267.
217. Management of acute severe hyperlipidemic pancreatitis / A. V. Kyriakidis, B. Raitsiou, A. Sakagianni [et al.] // *Digestion.* – 2006. – Vol.73. – P.259-264.
218. Margetic S. Inflammation and haemostasis / Margetic S. // *Biochemica Medica.* – 2012. – Vol.22. – P.49-62.
219. Makhija R. Cytokine storm in acute pancreatitis / R. Makhija, A. N. Kingsnorth // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* – 2002. – Vol.9. – P.401-410.
220. Matrix metalloproteinase 9 and vasodilator-stimulated phosphoprotein related to acute kidney injury in severe acute pancreatitis rats / H. Li, J. Liu, W. Wang [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol.60. – P.3647-3655.
221. Mean platelet volume as an indicator of disease severity in patients with acute pancreatitis / Y. Beyazit, A. Sayilir, S. Torun [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 36. – P.162-168.
222. Mechanisms of fibrinogen-induced microvascular dysfunction during cardiovascular disease / D. Lominadze, W. L. Dean, S. C. Tyagi, A. M. Roberts // *Acta Physiol.* – 2010. – Vol.198. – P.1-13.
223. Mechanisms of interleukin-22's beneficial effects in acute pancreatitis / C. Huan, D. Kim, P. Ou [et al.] // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* – 2016. – Vol.7. – P.108-116.
224. Mechanism of mitochondrial permeability transition pore induction and damage in the pancreas: inhibition prevents acute pancreatitis by protecting production of ATP / R. Mukherjee, O. A. Mareninova, I. V. Odinkova [et al.] // *Gut.* – 2016. – Vol.65. – P.1333-1346.
225. Mechanism of tissue factor production by monocytes stimulated with neutrophil elastase / J. Kawata, M. Aoki, Y. Ishimaru [et al.] // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2015. – Vol.54. – P.206-209.

226. Medcalf R. L. Fibrinolysis, inflammation and regulation of the plasminogen activating system / R. L. Medcalf // *J. Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol.5, Suppl.1. – P.132-142.
227. Mitochondrial dysfunction in peripheral blood mononuclear cells in early experimental and clinical acute pancreatitis / M. Chakraborty, A. J. Hickey, M. S. Petrov [et al.] // *Pancreatology.* – 2016. – Vol.16. – P.739-747.
228. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis / G. Lippi, E. J. Favaloro, M. Franchini, G. C. Guidi // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2009. – Vol.35. – P.9-22.
229. Mohan Rao L. V. Endothelial cell protein C receptor: a multiliganded and multifunctional receptor / L. V. Mohan Rao, C. T. Esmon, U. R. Pendurthi // *Blood.* – 2014. – Vol.124. – P.1553-1562.
230. Mondino A. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology / A. Mondino, F. Blasi // *Trends Immunol.* – 2004. – Vol.25. – P.450-455.
231. Monocytes regulate systemic coagulation and inflammation in abdominal sepsis / Y. Wang, O. Ö. Braun, S. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2015. – Vol.308. – H540-547.
232. Monroe D. M. Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cell to platelets / D. M. Monroe, M. Hoffman, H. R. Roberts // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 1996. – Vol.7. – P.459-464.
233. Morel A. Hydrogen sulfide changes adhesive properties of fibrinogen and collagen in vitro / A. Morel, J. Malinowska, B. Olas // *Platelets.* – 2014. – Vol.25. – P.147-149.
234. Mortality prognostic factors in acute pancreatitis / C. C. Popa, D. C. Badiu, O. C. Rusu [et al.] // *J. Med. Life.* – 2016. – Vol.9. – P.413-418.
235. Mullane K. M. Myeloperoxidase activity as a quantitative assessment of neutrophil infiltration into ischemic myocardium / K. M. Mullane, R. Kraemer, B. Smith // *J. Pharmacol. Methods.* – 1985. – Vol.14. – P.157-167.

236. Multidrug strategies are effective in the treatment of severe experimental pancreatitis / J. Werner, W. Hartwig, T. Hackert [et al.] // *Surgery*. – 2012. – Vol.151. – P.372-381.
237. Myeloperoxidase functions as a major enzymatic catalyst for initiation of lipid peroxidation at sites of inflammation / R. Zhang, M. L. Brennan, Z. Shen [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol.277. – P.46116-46122.
238. Myeloperoxidase induces the priming of platelets / H. Kolarova, A. Klinke, S. Kremserova [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol.61. – P.357-369.
239. Nesheim M. Thrombin and fibrinolysis / M. Nesheim // *Chest*. – 2003. – Vol.124, Suppl.3. – S.33S-39.
240. Neutrophil Mac-1 and MEL-14 adhesion proteins inversely regulated by chemotactic factors / T. K. Kishimoto, M. A. Jutila, E. L. Berg, E. C. Butcher // *Science*. – 1989. – Vol.245. – P.1238-1241.
241. Neutrophil extracellular traps induce trypsin activation, inflammation, and tissue damage in mice with severe acute pancreatitis // M. Merza, H. Hartman, M. Rahman [et al.] // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol.149. – P.1920-1931.
242. Neutrophil extracellular traps provide a grip on the enigmatic pathogenesis of acute pancreatitis / J. T. Korhonen, V. Dudeja, R. Dawra [et al.] // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol.149. – P.1682-1685.
243. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice / V. Y. Melnikov, S. Faube, B. Siegmund [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol.110. – P.1083-1091.
244. New risk factors for atherosclerosis in hypertension: focus on the prothrombotic state and lipoprotein(a) / C. Catena, M. Novello, R. [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol.23. – P.1617-1631.
245. New parenteral anticoagulants in development / A. Gomez-Outes, M. L. Suarez-Gea, R. Lecumberri [et al.] // *Therap. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol.5. – P.33-59.

246. NF- κ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential / A. Jakkampudi, R. Jangala, B. R. Reddy [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – Vol. 16. – P.477-488.
247. Non-anticoagulant derivatives of heparin for the management of asthma: distant dream or close reality? / M. D. Shastri, G. M. Peterson, N. Stewart [et al.] // *Expert Opin. Investig. Drugs*. – 2014. – Vol.23. – P.357-373.
248. Non-anticoagulant heparin prevents histone-mediated cytotoxicity in vitro and improves survival in sepsis / K .C. Wildhagen, P. Garcia de Frutos, C. P. Reutelingsperger [et al.] // *Blood*. – 2014. – Vol.123. – P.1098-1101.
249. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation / C. Jennewein, N. Tran, P. Paulus [et al.] // *Mol. Med*. – 2011. – Vol.17. – P.568-573.
250. Of von Willebrand factor and platelets / M. Bryckaert, J. P. Rosa, C. V. Denis, P. J. Lenting // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2015. – Vol.72. – P.307-326.
251. Okamoto M. Protective effect of hydrogen sulfide on pancreatic beta-cells / M. Okamoto, T. Ishizaki, N. Kimura // *Nitric Oxide*. – 2015. – Vol.46. – P.32-36.
252. Olas B. The possible role of hydrogen sulfide as a modulator of hemostatic parameters of plasma / B. Olas, B. Kontek // *Chem. Biol. Interact*. – 2014. – Vol.220. – P.20-24.
253. Ou Z. B. Investigation for role of tissue factor and blood coagulation system in severe acute pancreatitis and associated liver injury / Z. B. Ou, C. M. Miao, M. X. Ye // *Biomed. Pharmacother*. – 2017. – Vol.85. – P.380-388.
254. Oxidative and nitrosative stress in acute pancreatitis. Modulation by pentoxifylline and oxypurinol / J. Escobar, J. Pereda, A. Arduini [et al.] // *Biochem. Pharmacol*. – 2012. – Vol.83. – P.122-130.
255. Pancreatic encephalopathy – a rare complication of severe acute biliary pancreatitis / V. D. Constantin, A. Carâp, B. Socea, S. Bobic // *JMMS*. – 2014. – Vol.1. – P.40-51.

256. Pendharkar S. A. Cross-talk between innate cytokines and the pancreatic polypeptide family in acute pancreatitis / S. A. Pendharkar, R. G. Singh, M. S. Petrov // *Cytokine*. – 2016. – Vol.90. – P.161-168.
257. Perretti M. Heparin and inflammation: a new use for an old GAG? / M. Perretti, C. P. Page // *Gut*. – 2000. – Vol.47. – P.14-15.
258. Perfusion CT is superior to angiography in predicting pancreatic necrosis in patients with severe acute pancreatitis / Y. Tsuji, K. Hamaguchi, Y. Watanabe [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol.45. – P.1155-1162.
259. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe acute pancreatitis: experimental findings and clinical implications / T. Foitzik, G. Eibl, B. Hotz [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol.47. – P.130-138.
260. Petejova N. Acute kidney injury following acute pancreatitis: A review / N. Petejova, A. Martinek // *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc // Czech Repub.* – 2013. – Vol.157. – P.105-113.
261. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen levels in diabetic foot ulcers / M. Erdogan, S. Solmaz, A. Canataroglu [et al.] // *Endocrine*. – 2010. – Vol.37. – P.449-454.
262. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor as an indicator of inflammation and disease severity in acute pancreatitis / A. Sayilir, Y. Beyazita, Y. Yesil [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2012. – Vol.36. – P.498-504.
263. Plasma tissue factor pathway inhibitor levels in patients with acute pancreatitis / T. Yasuda, T. Ueda, K. Kamei, W. Shinzaki [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol.44. – P.1071-1079.
264. Platelet activating factor antagonism reduces the systemic inflammatory response in a murine model of acute pancreatitis / J. S. Lane, K. E. Todd, B. Gloor [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2001. – Vol.99. – P.365-370.
265. Platelet activation by human pancreatic fluid / R. A. Prinz, J. Fareed, A. Rock [et al.] // *J. Surg. Res.* – 1984. – Vol.37. – P.314-319.
266. Platelet activation in acute pancreatitis / J. Osada, U. Wereszczynska-

- Siemiatkowska, A. Dabrowski, M. I. Dabrowska // *Pancreas*. – 2012. – Vol.8. – P.1319-1324.
267. Podrez E. A. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis / E. A. Podrez, H. M. Abu-Soud, S. L. Hazen // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. – Vol. 28. – P.1717-1725.
268. Polhemus D. J. Emergence of hydrogen sulfide as an endogenous gaseous signalling molecule in cardiovascular disease / D. J. Polhemus, D. J. Lefer // *Circ. Res.* - 2014. – Vol.114. – P.730-737.
269. Predicting the clinical manifestations in necrotizing acute pancreatitis patients with splanchnic vein thrombosis / J. Zhou, L. Ke, D. Yang [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – Vol.16. – P.973-978.
270. Predictive factors of splanchnic vein thrombosis in acute pancreatitis: A 6-year single-center experience / L. Toqué, A. Hamy, J. F. Hamel [et al.] // *J. Dig. Dis.* – 2015. – Vol.16. – P.734-740.
271. Preventive effects of enoxaparin and hesperidin in cerulein-induced acute pancreatitis in rats / F. N. Köksoy, Y. Yankol, E. Şen Oran [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol.24. – P.495-501.
272. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis / S. S. Badhal, S. Sharma, A. Saraya, A. K. Mukhopadhyay // *Trop. Gastroenterol.* – 2012. – Vol.33. – P.193-199.
273. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis / J. H. C. Ranson, K. M. Rifkind, D. F. Roses [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1974. – Vol.139. – P.69-81.
274. Protease-activated receptor (PAR) 1 and PAR4 differentially regulate factor V expression from human platelets / M. Duvernay, S. Young, D. Gailani [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2013. – Vol.83. – P.781-792.
275. Protective and therapeutic effect of heparin in acute pancreatitis / P. Ceranowicz, A. Dembinski, Z. Warzecha [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2008. – Vol.59, Suppl.4. – P.103-125.

276. Protective effect of antithrombin III in acute experimental pancreatitis in rats / W. K. Bleeker, J. Agterberg, G. Rigter [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – Vol.37. – P.280-285.
277. Protective effect of Lai Fu Cheng Qi decoction on severe acute pancreatitis-induced myocardial injury in a rat model / N. Li, Y. Tian, C. Wang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2015. – Vol.9. – P.1133-1140.
278. Protective effect of low molecular weight heparin on experimental colitis: role of neutrophil recruitment and TNF-alpha production / M. X. Wan, Q. Liu, Y. Wang, H. Thorlacius // *Inflamm. Res.* – 2002. – Vol.51. – P.182-187.
279. Protein C activation during the initial phase of experimental acute pancreatitis in the rabbit / L. H. Ottesen, E. M. Bladbjerg, M. Osman [et al.] // *Dig. Surg.* – 1999. – Vol.16. – P.486-495.
280. Protein C and acute inflammation: a clinical and biological perspective / S. C. Christiaans, B. M. Wagener, C. T. Esmon, J. F. Pittet // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2013. – Vol.305. – L455-466.
281. Protein S and factor V in regulation of coagulation on platelet microparticles by activated protein C / S. Somajo, R. L. Koshiar, E. Norström, B. Dahlbäck // *Thromb. Res.* – 2014. – Vol.134. – P.144-152.
282. P-selectin inhibition reduces severity of acute experimental pancreatitis / T. Hackert, R. Sperber, W. Hartwig [et al.] // *Pancreatology.* – 2009. – Vol.9. – P.369–374.
283. Qiu F. Effect of low molecular weight heparin on pancreatic micro-circulation in severe acute pancreatitis in a rodent model / F. Qiu, X. S. Lu, Y. K. Huang // *Chin. Med. J.* – 2007. – Vol.120. – P.2260-2263.
284. Rakonczay Z. Jr. A new severe acute necrotizing pancreatitis model induced by L-ornithine in rats / Z. Rakonczay Jr., P. Hegyi, S. Dósa [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol.36. – P. 2117-2127.
285. Ramnath R. D. Substance P treatment stimulates chemokine synthesis in pancreatic acinar cells via the activation of NF-kappaB / R. D. Ramnath, M. Bhatia // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol.291. –

G.1113-1119.

286. Recombinant human activated protein C as a disease modifier in severe acute pancreatitis: systematic review of current evidence / C. J. Miranda, B. I. Babu, A. K. Siriwardena [et al.] // *Pancreatology*. – 2012. – Vol.12. – P.119-123.
287. Recombinant tissue factor pathway inhibitor reduces lipopolysaccharide-induced pulmonary vascular injury by inhibiting leukocyte activation / P. Enkhbaatar, K. Okajima, K. Murakami [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.162. – P.1752-1759.
288. Redox signaling in acute pancreatitis / S. Pérez, J. Pereda, L. Sabater, J. Sastre // *Redox Biol.* – 2015. – Vol.5. – P.1-14.
289. Reduction in mortality in severe acute pancreatitis: A time trend analysis over 16 years / S. Agarwal, J. George, R. K. Padhan [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – Vol.16. – P.194-199.
290. Regulation of autophagy by systemic admission of microRNA-141 to target HMGB1 in l-arginine-induced acute pancreatitis in vivo / H. Zhu, L. Huang, S. Zhu [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – Vol.16. – P.337-346.
291. Regulation of mitochondrial bioenergetic function by hydrogen sulfide. Part I. Biochemical and physiological mechanisms / C. Szabo, C. Ransy, K. Módis [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Vol.171. – P.2099-2122.
292. Regulatory effects of hydrogen sulfide on IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the plasma and pulmonary tissue of rats with acute lung injury / T. Li, B. Zhao, C Wang [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. – 2008. – Vol.233. – P.1081-1087.
293. Relationship between CRP and hypofibrinolysis: Is this a possible mechanism to explain the association between CRP and outcome in critically ill patients? / K. Z. Boudjeltia, M. Piagnerelli, D. Brohee [et al.] // *Thrombosis Journal*. – 2004. – Vol.2. – P.1-5.

294. Relationship between pancreatic perfusion parameters and clinical complications of severe acute pancreatitis / T. Watanabe, Y. Tsuji, N. Takahashi [et al.] // *Pancreas*. – 2013. – Vol.42. – P.180-182.
295. Relationship of plasma renin with a prothombotic state in hypertension: relevance for organ damage / L. A. Sechi, M. Novello, G. L. Colussi [et al.] // *Am. J. Hypertens*. – 2008. – Vol.21. – P.1347-1353.
296. Remote effect of kidney ischemia-reperfusion injury on pancreas: role of oxidative stress and mitochondrial apoptosis / N. M. Abogresha, S. M. Greish, E. Z. Abdelaziz, W. F. Khalil // *Arch. Med. Sci*. – 2016. – Vol.12. – P.252-262.
297. Risk factors for and impact of respiratory failure on mortality in the early phase of acute pancreatitis / T. Dombernowsky, M. Ø. Kristensen, S. Rysgaard [et al.] // *Pancreatology*. – 2016. – Vol.16. – P.756-760.
298. Role of endogenous platelet-activating factor in caerulein-induced acute pancreatitis in rats: protective effects of a PAF-antagonist / K. Fujimura, Y. Kubota, M. Ogura [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 1992. – Vol.7. – P.199-202.
299. Role of heparin on serum VEGF levels and local VEGF contents in reducing the severity of experimental severe acute pancreatitis in rats / S. Li, X. Chen, T. Wu [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol*. – 2012. – Vol.47. – P.237-244.
300. Role of platelet-activating factor in hemodynamic derangements in an acute rodent pancreatic model / G. Ais, A. Lopez-Farre, D. Gomez-Garre [et al.] // *Gastroenterology*. – 1992. – Vol.102. – P.181-187.
301. Role of platelets in experimental acute pancreatitis / A. Abdulla, D. Awla, H. Hartman [et al.] // *Br. J. Surg*. – 2011. – Vol.98. – P.93-103.
302. Roll, adhere, spread and contract: Structural mechanics of platelet function / S. Sorrentino, J. D. Studt, O. Medalia, K. Tanuj Sapra // *Eur. J. Cell Biol*. – 2015. – Vol.94. – P.129-138.
303. Saito A. Heparin cofactor II is degraded by heparan sulfate and dextran sulfate / A. Saito // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 2015. – Vol.457. –

P.585-588.

304. Salter M. Widespread tissue distribution, species and changes in activity of Ca²⁺-dependent and Ca²⁺-independent nitric oxide synthases / M. Salter, R. G. Knowles, S. Moncada // *FEBS Lett.* – 1991. – Vol.291. – P.145-149.
305. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease / M. Schuliga // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol.2015, ID 437695. – 9 p.
306. SEMICYUC 2012. Recommendations for intensive care management of acute pancreatitis / E. Maravi Poma, F. Zubia Olascoaga, M. S. Petrov [et al.] // *Med. Intensiva.* – 2013. – Vol.37. – P.163-179.
307. Singh P. Pathophysiological mechanisms in acute pancreatitis: Current understanding / P. Singh, P. K. Garg // *Indian J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol.35. – P.153-166.
308. Size-fractionated heparins have differential effects on human neutrophil function in vitro / R. Lever, W. T. Lo, M. Faraidoun [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol.151. – P.837-843.
309. Small molecule inhibitors of cyclophilin D to protect mitochondrial function as a potential treatment for acute pancreatitis / E. R. Shore, M. Awais, N. M. Kershaw [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol.59. – P.2596-2611.
310. Spyropoulos A. C. Current and emerging anticoagulation therapies for the management of venous thromboembolism in nonsurgical patients / A. C. Spyropoulos // *Thrombosis Clinic.* – 2008. – Vol.2. – P.31-46.
311. Staubli S. M. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis / S. M. Staubli, D. Oertli, C. A. Nebiker // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2015. – Vol.52(. – P.273-283.
312. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis / R. Hoque, A. F. Malik, F. Gorelick, W. Z. Mehal // *Pancreas.* – 2012. – Vol.41. – P.353-357.
313. ‘Sticky’ neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis / A. D. Dwarakanath, L. G. Yu, C. Brookers [et al.] // *Gut.* – 1995. – Vol.37. – P.585-588.

314. Sun J. Blockade of neurokinin-1 receptor attenuates CC and CXC chemokine production in experimental acute pancreatitis and associated lung injury / J. Sun, M. Bhatia // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2007. – Vol.292. – G.143-153.
315. Suppression of experimental autoimmune diseases and prolongation of allograft survival by treatment of animals with low doses of heparins / O. Lider, E. Baharav, Y. A. Mekori [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1989. – Vol.83. – P.752-756.
316. Svenson A. A rapid and sensitive spectrophotometric method for determination of hydrogen sulfide with 2,2'-dipyridyl disulfide / A. Svenson // *Anal. Biochem.* – 1980. – Vol.107. – P.51-55.
317. Synthesis and pharmacological properties of a close analogue of an antithrombotic pentasaccharide (SR 90107A/ORG 31540) / M. Petitou, P. Duchaussoy, G. Jaurand [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol.40. – P.1600-1607.
318. Synthesis of the heparin-based anticoagulant drug fondaparinux / C. H. Chang, L. S. Lico, T. Y. Huang [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2014. – Vol.53. – P.9876-9879.
319. Szaba F. M. Roles of thrombin and fibrin(ogen) in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo / F. M. Szaba, S. T. Smiley // *Blood.* – 2002. – Vol.99. – P.1053-1059.
320. TAFI and PAI-1 levels in human sepsis / S. Zeerleder, V. Schroeder, C. E. Hack [et al.] // *Thromb. Res.* – 2006. – Vol.118. – P.205-212.
321. Takeda K. Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion / K. Takeda // *JOP.* – Vol.8, Suppl.4. – P.526-532.
322. Takeda K. Diagnosis of acute necrotizing pancreatitis by perfusion CT / K. Takeda, K. Kimura, A. Sato // *J. Jpn. Panc. Soc.* – 2007. – Vol.22. – P.547-555.

323. Tanai E. Pathophysiology of heart failure / E. Tanai, S. Frantz // *Compr. Physiol.* – 2016. – Vol.6. – P.187-214.
324. The anti-thrombotic effect of hydrogen sulfide is partly mediated by an upregulation of nitric oxide synthases / L. Kram, E. Grambow, F. Mueller-Graf [et al.] // *Thromb. Res.* – 2013. – Vol.132. – e112-117.
325. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // *Gut.* – 2008. – Vol.57. – P.1698-1703.
326. The effect of activated protein C on experimental acute necrotizing pancreatitis / L. Yamanel, M. R. Mas, B. Comert [et al.] // *Crit. Care.* – 2005. – Vol.9. – R.184-190.
327. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages / M. Whiteman, L. Li, P. Rose [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2010. – Vol.12. – P.1147-1154.
328. The effects of pancreatic microcirculatory disturbances on histopathologic tissue damage and the outcome in severe acute pancreatitis / L. Tomkötter, J. Erbes, C. Trepte [et al.] // *Pancreas.* – 2016. – Vol.45. – P.248-253.
329. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis / R. Zarychanski, A. M. Abou-Setta, S. Kanji [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2015. – Vol.43. – P.511-518.
330. The imbalance between matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in acute pancreatitis / U. Wereszczynska-Siemiatkowska, A. Siemiatkowski, A. Swidnicka-Siergiejko [et al.] // *Z. Gastroenterol.* – 2015. – Vol.53. – P.199-204.
331. The inhibitory effect of hydrogen sulfide on platelet aggregation and the underlying mechanisms / L. Zhong, L. Lv, J. Yang [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2014. – Vol.64. – P.481-487.
332. The in vitro effect of fibrinogen, factor XIII and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor on clot formation and susceptibility to tissue plasminogen activator-induced fibrinolysis in hemodilution model / B.

- Shenkman, T. Livnat, A. Lubetsky [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* – 2012. – Vol.23. – P.370-378.
333. The linker connecting the two kringles plays a key role in prothrombin activation / N. Pozzi, Z. Chen, L. A. Pelc [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2014. – Vol.111. – P.7630-7635.
334. The prognostic value of the strong ion gap in acute pancreatitis / X. Shen, L. Ke, D. Yang et al. // *J. Crit. Care.* – 2016. – Vol.36. – P.140-145.
335. The protective role of hydrogen sulfide in myocardial ischemia-reperfusion-induced injury in diabetic rats / Y. Gao, X. Yao, Y. Zhang [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol.152. – P.177-183.
336. The role of platelets in leukocyte recruitment in chronic contact hypersensitivity induced by repeated elicitation / R. Tamagawa-Mineoka, N. Katoh, E. Ueda [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2007. – Vol.170. – P.2019-2029.
337. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine / J. L. Vincent, R. Moreno, J. Takala [et al.] // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol.22. – P.707-710.
338. The use of heparin in the treatment of acute pancreatitis / A. Trzaskoma, M. Kruczek, B. Rawski [et al.] // *Pol. Przegl. Chir.* – 2013. – Vol.85. – P.223-227.
339. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists / C. Chen, S. H. Xia, H. Chen, X. H. Li // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol.14. – P.4735-4738.
340. Thrombin-induced interleukin 1beta synthesis in platelet suspensions: impact of contaminating leukocytes / D. Pillitteri, S. Bassus, K. Boller [et al.] // *Platelets.* – 2007. – Vol.18. – P.119-127.
341. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / L.

- A. Linkins, A. L. Dans, L. K. Moores [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol.141. – S495-530.
342. Treatment with anti-factor VIIa in acute pancreatitis in rats: blocking both coagulation and inflammation? / E. Andersson, J. Axelsson, L. C. Pedersen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.42. – P.765-770.
343. Thrombin generation in vitro and in vivo, and disturbed tissue factor regulation in patients with acute pancreatitis / O. K. Lindström, E. M. Tukiainen, M. L. Kylänpää [et al.] // *Pancreatology*. – 2011. – Vol.11. – P.557-566.
344. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis / E. Andersson, J. Axelsson, G. Eckerwall [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol.16. – P.6128-6134.
345. TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway mediates HMGB1-induced pancreatic injury in mice with severe acute pancreatitis / G. Li, X. Wu, L. Yang [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2016. – Vol.37. – P.99-107.
346. TNF- α regulating interleukin-33 induces acute pancreatic inflammation in rats / Y. Jiang, Y. An, D. Jiang [et al.] // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2016 Winter. – Vol.46. – P.54-59.
347. Transgenic expression of human C-reactive protein suppresses endothelial nitric oxide synthase expression and bioactivity after vascular injury / E. Grad, M. Golomb, I. Mor-Yosef [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol.293. – H489-495.
348. Trans-vessel gradient of myeloperoxidase in coronary artery disease / A. Alipour, J. Ribalta, T. L. Njo [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2013.– Vol.43.– P.920-925.
349. Unfractionated heparin ameliorates lipopolysaccharide-induced lung inflammation by downregulating nuclear factor- κ B signaling pathway / X. Li, Z. Li, Z. Zheng [et al.] // *Inflammation*. – 2013. – Vol.36. – P.1201-1208.
350. Upregulated but insufficient generation of activated protein C is associated with development of multiorgan failure in severe acute pancreatitis / O.

- Lindstrom, L. Kyilanpaa, P. Mentula [et al.] // *Crit. Care.* – 2006. – Vol.10. – R16.
351. Use of activated protein C has no avail in the early phase of acute pancreatitis / S. Akay, O. Ozutemiz, C. Yenisey [et al.] // *HPB.* – 2008. – Vol.10. – P.459-463.
352. Utility of clot formation and lysis assay to monitor global coagulation state of patients with severe acute pancreatitis / R. Zhu, S. Wei, C. Wu [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol.57. – P.1399-1403.
353. Vadivel K. Structural biology of factor VIIa/tissue factor initiated coagulation / K. Vadivel, S. P. Bajaj // *Front. Biosci. (Landmark Ed).* – 2012. – Vol.17. – P.2476-2494.
354. Vascular endothelial injury and apoptosis in rats with severe acute pancreatitis / N. Ge, Q. Xia, Z. Yang [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2015. – ID 235017. – 6 p.
355. Wada H. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines / H. Wada, T. Matsumoto, Y. Yamashita // *J. Intensive Care.* – 2014. – Vol.2. – 15.
356. Walford G. Nitric oxide in vascular biology / G. Walford, J. Loscalzo // *J Thromb Haemost.* – 2003. – Vol.1. – P.2112-2118.
357. Webster N. R. Inflammation and the coagulation system / N. R. Webster // *Br. J. Anesth.* – 2002. – Vol.89. – P.216-220.
358. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines // *Pancreatol.* – 2013. – Vol.13. Suppl.2. – e1-15.
359. Wright K. M. Regulation of monocyte chemokine and MMP-9 secretion by proinflammatory cytokines in tuberculous osteomyelitis / K. M. Wright, J. S. Friedland // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – Vol.75. – P.1086-1092.
360. Yan S. L. Platelet activation and platelet-leukocyte aggregation elicited in experimental colitis are mediated by interleukin-6 / S. L. Yan, J. Russell, D.

N. Granger // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2014. – Vol.20. – P.353-362.

361. Yang Z. W. Central role of neutrophil in the pathogenesis of severe acute pancreatitis / Z. W. Yang, X. X. Meng, P. Xu // *J. Cell. Mol. Med.* – 2015. – Vol.19. – P.2513-2520.

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар комунального закладу
«Рівненська обласна клінічна лікарня»
Рівненської обласної ради

«27» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Технологія антикоагулянтної терапії у хворих з тяжким панкреатитом

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б. Я. Підгірний

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** С.М.Чуклін, Підгірний Б.Я., С.С.Чуклін/Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит/Чуклін С.М., Підгірний Б.Я., Чуклін С.С. // Львівський клінічний вісник. – 2015. - № 2 (10). - С. 55- 63.

4. **Впроваджено в:** Комунальному закладі «Рівненська обласна клінічна лікарня» Рівненської обласної ради

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з грудня 2015 року до цього часу

ни 6. **Загальна кількість спостережень:** 44

7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери запалення (Лейкоцити, С-реактивний білок, прозапальні інтерлейкіни) та гемостазу (АЧТЧ, АЧР, ТЧ, Д-дімери, INR, Час Х11а залежного фібринолізу)	Застосування еноксипарину в ранні терміни розвитку гострого панкреатиту зменшує ознаки запалення та гіперкоагуляції	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає

9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від Мельничук А.В.

«27» січня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні Гичка М.М.

«27» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стартова емпірична антибіотикотерапія при мультирезистентній флорі у хворих з гострим панкреатитом

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: Підгірний Я.М., Підгірний Б.Я. Вибір емпіричної антибіотикотерапії у хворих з гострим панкреатитом // Медицина неотложных состояний - 2015 - №5(68)- С54-59

4. Впроваджено в: Львівська обласна клінічна лікарня, 1-е хірургічне відділення

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з грудня 2015 року до цього часу

6. Загальна кількість спостережень: 24

7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери запалення (Лейкоцити, С-реактивний білок, прозапальні інтерлейкіни), прокальцитонін	Деескалаційна технологія комбінації β лактаму з аміноглікозидом зменшує тривалість запального процесу та рівня прокальцитоніну у хворих з тяжким гострим панкреатитом	Ті ж дані

8. Зауваження, пропозиції: немає

9. Відповідальний за впровадження: зав. від. Зборівський Я.М.

«27» січня 2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
Дубнівської центральної
районної лікарніВ.Табачук
«26» січня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Технологія антикоагулянтної терапії у хворих з тяжким панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б. Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. Джерело інформації: С.М.Чуклін, Підгірний Б.Я., С.С.Чуклін/Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит/Чуклін С.М., Підгірний Б.Я., Чуклін С.С. // Львівський клінічний вісник. – 2015. - № 2 (10). - С. 55-63.
4. Впроваджено в: Дубнівській центральній районній лікарні
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з грудня 2015 року до цього часу
6. Загальна кількість спостережень: 44
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери запалення (Лейкоцити, С-реактивний білок, прозапальні інтерлейкіни) та гемостазу (АЧТЧ, АЧР, ТЧ, Д-дімери, INR, Час X11a залежного фібринолізу)	Застосування еноксипарину в ранні терміни розвитку гострого панкреатиту зменшує ознаки запалення та гіперкоагуляції	Ті ж дані

8. Зауваження, пропозиції: немає
9. Відповідальний за впровадження: зав. від Кухарук М.М.

«26» січня 2017 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар
 Центральної міської лікарні
 м.Рівне



Є.Кучерук

2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Технологія антикоагулянтної терапії у хворих з тяжким панкреатитом
 Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б. Я.Підгірний
 Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** С.М.Чуклін, Підгірний Б.Я., С.С.Чуклін/Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит/Чуклін С.М., Підгірний Б.Я., Чуклін С.С. // Львівський клінічний вісник. – 2015. - № 2 (10). - С. 55-63.
4. **Впроваджено в:** Центральній міській лікарні м.Рівне
 Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з грудня 2015 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 44
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери запалення (Лейкоцити, С-реактивний білок, прозапальні інтерлейкіни) та гемостазу (АЧГЧ, АЧР, ТЧ, Д-дімери, INR, Час X11a залежного фібринолізу)	Застосування еноксипарину в ранні терміни розвитку гострого панкреатиту зменшує ознаки запалення та гіперкоагуляції	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від Королюк В.О.

«27» січня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Івано-Франківської обласної лікарні

Грищук О.І.


«27» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Технологія антикоагулянтної терапії у хворих з тяжким панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФІЦО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** С.М.Чуклін, Підгірний Б.Я., С.С.Чуклін /Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит/Чуклін С.М., Підгірний Б.Я., Чуклін С.С. //Львівський клінічний вісник. – 2015. -№ 2 (10).- С. 55-63.
4. **Впроваджено в:** Івано-Франківська обласна клінічна лікарня
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з грудня 2015 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 24
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери запалення (Лейкоцити, С-реактивний білок, прозапальні інтерлейкіни) та гемостазу (АЧТГ, АЧР, ТЧ, Д-дімери, INR, Час ХІІа залежного фібринолізу)	Застосування епоксипарину в ранні терміни розвитку гострого панкреатиту зменшує ознаки запалення та гіперкоагуляції	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. ВАІТ ОКЛ  Пулик І.О.

«27» січня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівської обласної клінічної
лікарні Гичка М.М.

«26» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Технологія антикоагулянтної терапії у хворих з тяжким панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. Джерело інформації: С.М.Чуклін, Підгірний Б.Я., С.С.Чуклін/Гепарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит/Чуклін С.М., Підгірний Б.Я., Чуклін С.С. // Львівський клінічний вісник. – 2015. - № 2 (10). - С. 55-63.
4. Впроваджено в: Львівська обласна клінічна лікарня, 1-е хірургічне відділення
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з грудня 2015 року до цього часу
6. Загальна кількість спостережень: 24
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери запалення (Лейкоцити, С-реактивний білок, прозапальні інтерлейкіни) та гемостазу (АЧТЧ, АЧР, ТЧ, Д-дімери, INR, час X11a залежного фібринолізу)	Застосування еноксипарину в ранні терміни розвитку гострого панкреатиту зменшує ознаки запалення та гіперкоагуляції	Ті ж дані

8. Зауваження, пропозиції: немає
9. Відповідальний за впровадження: зав. від Зборівський Я.М.

«26» січня 2017 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні Гичка М.М.

«26» січня 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки первинного гемостазу у хворих з гострим панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Підгірний Б.Я. Функціональний стан тромбоцитів у хворих із гострим панкреатитом/ Підгірний Б.Я.// Науковий вісник Ужгородського університету. – 2016. - № 2 (54). - С. 116-118.
4. **Впроваджено в:** Львівська обласна клінічна лікарня, реанімаційно-анестезіологічне відділення №1
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з жовтня 2016 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 34
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Загальна кількість та функціональний стан тромбоцитів	Зміни функціонального стану тромбоцитів дозволяють виявити порушення гемостазу на ранніх стадіях його розвитку	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від. Шабанова І.І.

«26» січня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівської обласної клінічної
лікарні Гичка М.М.

«27» _____ 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Деконтамінація шлунково-кишкового тракту у хворих з гострою печінковою дисфункцією.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. Джерело інформації: Я.М.Підгірний, О.П. Закотянський, Б.Я. Підгірний Консервативна інтенсивна терапія гострої печінкової дисфункції у хворих із сепсисом // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія.- 2015.-№1(5).-С59-66

4. Впроваджено в: Львівська обласна клінічна лікарня, реанімаційно-анестезіологічне відділення №1

Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. Термін впровадження: з грудня 2015 року до цього часу
6. Загальна кількість спостережень: 24
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери пігментної, цитолітичної, синтетичної та детоксикаційної функції печінки. Фактори вітамін К-залежного гемостазу.	Застосування селективної контамінації кишок приводить до поліпшення синтетичної та дезинтоксикаційної функції печінки та посилює вітамін К – залежні фактори зсідальної системи крові.	Ті ж дані

8. Зауваження, пропозиції: немає

9. Відповідальний за впровадження: зав. від. Шабанова І.І.

«27» _____ 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні Гичка Р.М.

«26» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Технологія антикоагулянтної терапії у хворих з тяжким панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФІЦО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** С.М.Чуклін, Підгірний Б.Я., С.С.Чуклін/Генарини: механізм дії та застосування для лікування хворих на гострий панкреатит /Чуклін С.М., Підгірний Б.Я., Чуклін С.С. // Львівський клінічний вісник. – 2015. – № 2 (10). – С. 55-63.
4. **Впроваджено в:** Львівська обласна клінічна лікарня, реанімаційно-анестезіологічне відділення №1
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з грудня 2015 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 24
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери запалення (Лейкоцити, С-реактивний білок, прозапальні інтерлейкіни) та гемостазу (АЧТЧ, АЧР, ТЧ, Д-дімери, INR, час Х11а залежного фібрinolізу)	Застосування еноксіпарину в ранні терміни розвитку гострого панкреатиту зменшує ознаки запалення та гіперкоагуляції	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від. Шабанова І.І.

«26» січня 2017 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар комунального закладу
«Рівненська обласна клінічна лікарня»
Рівненської обласної ради

І.Зима
«27» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки первинного гемостазу у хворих з гострим панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Підгірний Б.Я. Функціональний стан тромбоцитів у хворих із гострим панкреатитом/ Підгірний Б.Я.// Науковий вісник Ужгородського університету. – 2016. - № 2 (54). - С. 116-118.
4. **Впроваджено в:** Комунальному закладі «Рівненська обласна клінічна лікарня» Рівненської обласної ради
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з жовтня 2016 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 34
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Загальна кількість та функціональний стан тромбоцитів	Зміни функціонального стану тромбоцитів дозволяють виявити порушення гемостазу на ранніх стадіях його розвитку	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від Мельничук А.В.

«27» січня 2017 р.

ЗАТВЕРДЖЕНО
Головний лікар
Дубнівської центральної
районної лікарні
В. Габанук
«26» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки первинного гемостазу у хворих з гострим панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Підгірний Б.Я. Функціональний стан тромбоцитів у хворих із гострим панкреатитом/ Підгірний Б.Я.// Науковий вісник Ужгородського університету. – 2016. - № 2 (54). - С. 116-118.
4. **Впроваджено в:** Дубнівській центральній районній лікарні
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з жовтня 2016 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 34
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Загальна кількість та функціональний стан тромбоцитів	Зміни функціонального стану тромбоцитів дозволяють виявити порушення гемостазу на ранніх стадіях його розвитку	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від Кухарук М.М.

«26» січня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні Гичка М.М.

«26» січня



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки первинного гемостазу у хворих з гострим панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Підгірний Б.Я. Функціональний стан тромбоцитів у хворих із гострим панкреатитом/ Підгірний Б.Я.// Науковий вісник Ужгородського університету. – 2016. - № 2 (54). - С. 116-118.
4. **Впроваджено в:** Львівська обласна клінічна лікарня
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з жовтня 2016 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 34
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Загальна кількість та функціональний стан тромбоцитів	Зміни функціонального стану тромбоцитів дозволяють виявити порушення гемостазу на ранніх стадіях його розвитку	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від Зборівський Я.М.

«26» січня 2017 р.



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Головний лікар
 Центральної міської лікарні
 м.Рівне

Є.Кучерук
 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки первинного гемостазу у хворих з гострим панкреатитом
 Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
 Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Підгірний Б.Я. Функціональний стан тромбоцитів у хворих із гострим панкреатитом/ Підгірний Б.Я.// Науковий вісник Ужгородського університету. – 2016. - № 2 (54). - С. 116-118.
4. **Впроваджено в:** Центральної міській лікарні м.Рівне
 Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з жовтня 2016 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 34
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Загальна кількість та функціональний стан тромбоцитів	Зміни функціонального стану тромбоцитів дозволяють виявити порушення гемостазу на ранніх стадіях його розвитку	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від Королук В.О.

«26» січня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні Гичка У.М.

«27» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Деконтамінація шлунково-кишкового тракту у хворих з гострою печінковою дисфункцією.

Найменування пропозиції для впровадження

2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я. Підгірний

Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів

3. **Джерело інформації:** Я.М. Підгірний, О.П. Закотянський, Б.Я. Підгірний Консервативна інтенсивна терапія гострої печінкової дисфункції у хворих із сепсисом // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія.- 2015.-№1(5).-С59-66

4. **Впроваджено в:** Львівська обласна клінічна лікарня, 1-е хірургічне відділення
Найменування лікувально-профілактичного закладу

5. **Термін впровадження:** з грудня 2015 року до цього часу

6. **Загальна кількість спостережень:** 24

7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери пігментної, цитолітичної, синтетичної та детоксикаційної функції печінки. Фактори вітамін К-залежного гемостазу.	Застосування селективної контамінації кишок приводить до поліпшення синтетичної та дезинтоксикаційної функції печінки та посилює вітамін К – залежні фактори зсідальної системи крові.	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає

9. **Відповідальний за впровадження:** зав. від. Зборівський Я.М.

«27» січня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Львівської обласної клінічної лікарні Гичка М.М.

«27» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Стартова емпірична антибіотикотерапія при мультирезистентній флорі у хворих з гострим панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. Джерело інформації: Підгірний Я.М., Підгірний Б.Я. Вибір емпіричної антибіотикотерапії у хворих з гострим панкреатитом // Медицина неотложных состояний - 2015 - №5(68)- С54-59
4. Впроваджено в: Львівська обласна клінічна лікарня, реанімаційно-анестезіологічне відділення №1
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. Термін впровадження: з грудня 2015 року до цього часу
6. Загальна кількість спостережень: 24
7. Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Маркери запалення (Лейкоцити, С-реактивний білок, прозапальні інтерлейкіни), прокальцитонін	Деескалаційна технологія комбінації β лактаму з аміноглікозидом зменшує тривалість запального процесу та рівня прокальцитоніну у хворих з тяжким гострим панкреатитом	Ті ж дані

8. Зауваження, пропозиції: немає
9. Відповідальний за впровадження: зав. від. Шабанова І.І.

«27» січня 2017 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Головний лікар Івано-Франківської
обласної клінічної лікарні


----- Гришук О.І.
«27» січня 2017 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб оцінки первинного гемостазу у хворих з гострим панкреатитом
Найменування пропозиції для впровадження
2. Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії ФІДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69, 79010 Б.Я.Підгірний
Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвище, ім'я, по батькові авторів
3. **Джерело інформації:** Підгірний Б.Я. Функціональний стан тромбоцитів у хворих із гострим панкреатитом/ Підгірний Б.Я. //Науковий вісник Ужгородського університету. – 2016. - № 2 (54). - С. 116-118.
4. **Впроваджено в:** Івано-Франківська обласна клінічна лікарня
Найменування лікувально-профілактичного закладу
5. **Термін впровадження:** з жовтня 2016 року до цього часу
6. **Загальна кількість спостережень:** 27
7. **Ефективність впровадження відповідно до критеріїв, викладених у джерелі інформації (п. 3):**

Показники	За даними	
	авторів, які пропонують впровадження	організації, яка впровадила
Загальна кількість та функціональний стан тромбоцитів	Зміни функціонального стану тромбоцитів дозволяють виявити порушення гемостазу на ранніх стадіях його розвитку	Ті ж дані

8. **Зауваження, пропозиції:** немає
9. **Відповідальний за впровадження:** зав. ВАІТ ОКЛ  Пулик І.О.

«27» січня 2017 р.