

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА

Синьков С.В.^{1,2}, Тарабрин О.А.³, Заболотских И.Б.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия

² ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

³ Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.37-002 / 616.15
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.6

ГЕМОСТАЗИОЛОГІЧНІ МАРКЕРИ ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ

Синьків С.В., Тарабрин О.О., Заболотських І.Б.

Робота виконана в дизайні ретроспективного дослідження результатів лікування 482 пацієнтів з гострим панкреатитом. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що найбільшу прогностичну значимість для розвитку важкого панкреатиту мав показник МА тромбоеластограмми ($b = 0,685$, $p < 0,033$). При формуванні нормального згустку за даними ТЕГ на ранній стадії патологічного процесу важкий панкреатит розвивався у 7,7% хворих, при реєстрації патологічно щільного згустку – у 22,2% пацієнтів, а при наявності патологічно пухкого згустку – у 65,5% хворих. Раннім предиктором розвитку важкого панкреатиту була наявність патологічно пухкого згустку за даними тромбоеластограмми. Проведений ROC-аналіз показав позитивну прогностичну значимість виявленої закономірності (AUROC = 0,808; 95% довірчий інтервал – 0,686-0,898; $P = < 0,0001$).

Ключові слова: гострий панкреатит, порушення гемостазу, тромбоеластограма.

UDC 616.37-002 / 616.15
DOI 10.31379/2411.2616.14.2.6

HEMOSTASIOLOGICAL MARKERS PREDICTING THE SEVERITY OF ACUTE PANCREATITIS

Sinkov S.V., Tarabrin O.A., Zabolotskikh I.B.

The aim of the study was to identify a prognostically significant hemostasis marker for determining the severity of acute pancreatitis.

Materials and methods. The analysis of results of treatment of 482 patients with acute pancreatitis was carried out. The average score of the severity of patients on the APACHE II scale was 9 points, according to the Ranson system, 5 points. In the treatment of acute pancreatitis, minimally invasive technologies were used as the main and final method. Hemostasiological parameters were analyzed: activated partial thromboplastin time, prothrombin time, the number of platelets

and fibrinogen, the level of antithrombin and soluble fibrin-monomer complexes, aggregation activity of thrombocytes. Thromboelastography was used as an integral method for assessing the functional state of the hemostatic system. The prognostic significance of the identified patterns was evaluated on the basis of ROC analysis.

Results. According to the results of multivariate regression analysis, among the qualitative parameters, the most prognostically significant factor in the development of severe pancreatitis is the MA thromboelastogram score ($b = 0.652$, $p < 0.033$). In the formation of a normal clot according to the TEG data, at the early stage of the pathological process, severe pancreatitis developed in 7.7% of patients, with a pathologically dense clot recorded in 22.2% of patients, and in the presence of a pathologically loose clot in 65.5% of patients. An early predictor of the development of severe pancreatitis was the presence of a pathologically loose clot from the data of thromboelastogram. The ROC analysis showed good predictive value of the revealed regularity (AUROC = 0.808, 95% confidence interval – 0.686–0.898, $P = < 0,0001$).

Conclusion. Hemostasiological marker for the prediction of severe degree of acute pancreatitis – the presence of a patient with a pathologically loose clot from entering a thromboelastogram.

Key words: acute pancreatitis, hemostasis disorders, thromboelastogram.

Актуальность. Острый панкреатит – одна из наиболее тяжелых хирургических патологий, летальность, при которой остается на уровне 30% [1]. Современным трендом, позволившим улучшить результаты лечения пациентов с данным заболеванием, стало использование методик малоинвазивной хирургии [1, 2]. Указанные технологии позволяют улучшить состояние большинства пациентов с острым панкреатитом легкой и средней степени тяжести, но все-же у 20-25% больных патологический процесс прогрессирует в тяжелый панкреатит с геморрагической деструкцией и последующим инфицированием, развитием сепсиса и полиорганной недостаточности [3, 4]. В данном случае, немаловажным условием ранней и целенаправленной терапии острого панкреатита является возможность прогнозирования тяжести течения заболевания.

Патофизиологические нарушения при остром панкреатите связаны с сосудистыми расстройствами, в том числе эндотелиальной активацией и повреждением, дисрегуляцией вазомоторного тонуса, повышенной проницаемостью сосудов, усилением миграция лейкоцитов в ткани и активацией коагуляции. Учитывая наличие патогенетической взаимосвязи между развитием воспалительной реакции и нарушениями гемостаза, опубликован ряд исследований, предлагающих использовать гемостазиологические маркеры для прогнозирования течения острого панкреатита, определения его степени тяжести. В проведенных ранее исследованиях для прогнозирования тяжести острого панкреатита изучалось изменение уровня D-димера и антитромбина III [5, 6], плазминогена и его ингибитора (PAI-1) [7], концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов [8].

Целью исследования было выявление прогностически значимого гемостазиологического маркера определения степени тяжести острого панкреатита.

Материал и методы

Работа выполнена в дизайне ретроспективного исследования результатов лечения 482 пациентов с острым панкреатитом. Возраст пациентов в диапазоне от 27 до 72 лет. Тяжесть состояния оценивалась по шкале APACHE II (средний бал

составил 9 баллов) и по системе Ranson (средний бал составил 5 баллов). Диагностика и интенсивная терапия острого панкреатита осуществлялась согласно рекомендациям International Association of Pancreatology и Acute Pancreatitis Classification Working Group [2]. В качестве хирургических методик использовались малоинвазивные технологии: чрескожные пункции и дренирования жидкостных скоплений, ограниченных гнойных полостей и забрюшинных флегмон под ультразвуковым контролем, эндоскопическая папиллотомия (ЭПТ), чресфи- стульная видеоскопическая некрсеквестрэктомия.

Из параметров системы гемостаза определялись: количество тромбоцитов и фибриногена, протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тром- бопластиновое время (АЧТВ), агрегационная активность тромбоцитов, уровень антитромбина, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК). Для ком- плексной оценки состояния системы гемостаза использовалась тромбоэласто- графия (ТЭГ).

Для статистической обработки данных применялся критерий Крускала-Уол- лиса. Для определения взаимосвязи зарегистрированных показателей и разви- тия тяжелого панкреатита использовался метод ранговой корреляции Спирмена (статистически значимой она считалась при $p < 0,05$). Многофакторный регресси- онный анализ был применен для прогнозирования развития тяжелого панкреа- тита. Прогностическая значимость выявленных закономерностей была оценена на основании ROC-анализа.

Результаты и обсуждение

У пациентов с острым панкреатитом при поступлении в клинику был про- анализирован характер нарушений системы гемостаза. Так как диагноз степени тяжести острого панкреатита устанавливается по факту законченного случая за- болевания [2], то интерпретация полученного при поступлении гемостазиоло- гического обследования была проведена ретроспективно. У всех анализируемых пациентов отмечалась активация коагуляционной системы, сопровождающаяся повышением уровня фибриногена и РФМК (таблица 1). При этом, у больных с тяжелым острым панкреатитом наблюдался достоверно более высокий уровень этих маркеров тромбообразования. При панкреатите легкой и средней тяжести агрегационная активность тромбоцитов была повышена, а при тяжелом панкреа- тите – закономерно снижалась, что указывало на истощение функциональной активности тромбоцитов. Также при тяжелом панкреатите наблюдалось сниже- ние количества тромбоцитов и уровня антитромбина III. Что касается анализа данных тромбоэластограммы, то для пациентов с легким панкреатитом было типично наличие нормального сгустка, при панкреатите средней тяжести реги- стрировался плотный сгусток, а при тяжелом панкреатите – рыхлый сгусток.

Была изучена связь между основными параметрами гемостаза, определенны- ми при поступлении пациента в клинику, и развитием тяжелой степени панкреа- тита. По результатам многофакторного регрессионного анализа (табл. 2), среди качественных параметров, наиболее прогностически значимым фактором раз- вития тяжелого панкреатита является показатель МА ($b=0,652$, $p < 0,033$).

Важна оценка окончательного значения скорректированного R_2 . В настоящем исследовании $R_2=0,678$. Это достаточно хорошее значение, показывающее, что построенная регрессия объясняет 67,8% случаев развития тяжелого панкреа- та в выборке.

Таблица 1. Параметры системы гемостаза у больных с острым панкреатитом различной степени тяжести (медиана (персильте) 0,25-0,75))

Параметры	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести
Тромбоциты (тыс/мкл)	268,5 (225,2-326,2)	232,2 (148,5-305,4)	104,5 (41,3-136,7)**
Фибриноген (г/л)	4,3 (3,1-5,2)	5,6 (4,5-7,4)*	6,8 (4,8-8,6)**
ПТВ (сек)	14,9 (11,8-16,3)	15,6 (12,7-17,1)	16,8 (14,9-18,7)
АЧТВ (сек)	36,8 (32,4-41,4)	35,7 (31,9-41,2)	31,9 (28,2-37,1)
РФМК (мг/100мл)	8,9 (7,5-12,1)	12,0 (8,6-15,0)*	14,5 (9,0-16,8)**
Антитромбин (%)	102,0 (91,4-106,4)	88,5 (72,4-100,1)*	74,8 (62,5-93,4)**
МА ТЭГ (мм)	52 (44-65)	67 (60-76)*	35 (29-45)**
LY30 ТЭГ (%)	6,5 (2,5-13,2)	12 (4,5-16,4)*	1,5 (0,0-5,6)**
R ТЭГ (мин)	12,2 (10,9-15,1)	10,1 (8,3-16,1)	18,6 (14,0-25,0)
Агрегация тромбоцитов(%)	22,9 (14,3-45,3)	20,9 (12,5-21,8)	10,7 (7,0-25,5)**

* – $p < 0,05$ у больных с панкреатитом средней степени тяжести по сравнению с панкреатитом легкой степени на основании критерия Крускала – Уоллиса

** – $p < 0,05$ у больных с тяжелым панкреатитом по сравнению с пациентами с панкреатитом легкой степени тяжести на основании критерия Крускала – Уоллиса

Таблица 2. Результаты многофакторного регрессионного анализа

Показатель	Коэффициент регрессии (b)	Достоверность b
ТЭГ, R (мин)	-0,080	0,189
ТЭГ, МА (мм)	-0,652	0,033
ТЭГ, LY 30 (%)	0,121	0,200
Тромбоциты, (тыс./мкл)	0,045	0,72
АЧТВ (с)	0,013	0,336
ПТВ (с)	0,135	0,083
Фибриноген (г/л)	-0,110	0,412
АТ III (%)	-0,125	$p >$
Агрегация тромбоцитов (%)	0,042	$p >$
РФМК (мг/дл)	0,185	0,136

Анализ исследуемой когорты показал, что при формировании нормального сгустка по данным ТЭГ на ранней стадии патологического процесса тяжелый панкреатит развивался у 7,7% больных, при регистрации патологически плотного сгустка – у 22,2% пациентов, а при наличии патологически рыхлого сгустка – у 65,5% больных. Таким образом, ранним предиктором развития тяжелого панкреатита было наличие патологически рыхлого сгустка по данным ТЭГ, что являлось маркером формирования коагулопатии. Проведенный ROC-анализ показал хорошую прогностическую значимость выявленной закономерности (рис.1).

В многочисленных публикациях описан широкий спектр гемостазиологических нарушений, характерных для пациентов с острым панкреатитом. Описано снижение количества тромбоцитов и увеличение их активации на ранней стадии острого панкреатита [9]; постепенное уменьшение уровня протромбина, фибри-

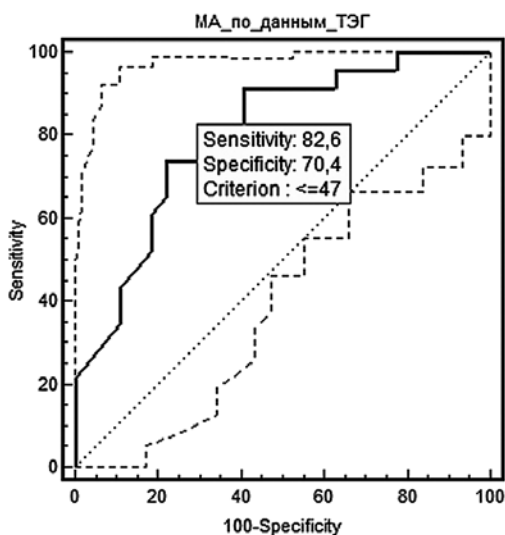


Рис. 1. Прогностическая значимость наличия патологически рыхлого сгустка по данным ТЭГ в определении степени тяжести острого панкреатита.

Fig. 1. The prognostic significance of the presence of a pathologically loose clot according to TEG data in determining the severity of acute pancreatitis

AUROC = 0,808

95% доверительный интервал = 0,667-0,902

P = <0,0001

Точка отсечения для значения МА – ≤ 47 мм

ногена, фактора X и удлинение ПТВ, АЧТВ и тромбинового времени; снижении концентрации эндогенных антикоагулянтов, особенно протеина С и антитромбина [10]; увеличение активности тканевого активатора плазминогена (tPA), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и комплекса ингибитора плазмина-плазмин у пациентов с наиболее тяжелым острым панкреатитом [9]. Полученные в нашем исследовании результаты, таким образом, полностью соответствуют литературным.

Доказано, что описанные выше изменения, обусловленные активацией системы гемостаза и сопряженные со системной воспалительной реакцией, приводит к дисбалансу системы гемостаза и коагулопатии. При этом, степень расстройств системы гемостаза коррелирует с выраженностью воспаления. При легком панкреатите тромбогеморрагии ограничены микроциркуляцией поджелудочной железы, при выраженном системном воспалении развивается ДВС-синдром [11]. Активация фибринолиза вторична по отношению к активации коагуляции и сопровождается увеличением концентрации ПДФ, включая D-димер, что сильно коррелируют с тяжестью течения острого панкреатита [9].

В исследовании Radenkovic D. et al. было показано, что удлинение ПТВ и АЧТВ, более высокий уровень фибриногена и D-димера, снижение концентрации протеина С, антитромбина и плазминогена в сочетании с повышением уровня PAI-1 при поступлении и через 24 часа наблюдения связано с развитием полиорганной недостаточности и сепсиса [9]. Показано, что пациенты с тяжелым острым панкреатитом характеризовались более высоким уровнем D-димера и более низкой концентрацией белка С по сравнению с больными с легкой формой панкреатита [6]. Yang N., Nao J., Zhang D. [5], проведя анализ множественной логистической регрессии показали, что уровни D-димера >400 нг/мл и АТ-III <71% при поступлении были связаны с более высокой смертностью (OR 11,2, AUROC 0,70 и OR 16,6, AUROC 0,82, соответственно). Таким образом, делают заключение авторы, уровни D-димера и антитромбина III могут быть использованы для

оценки тяжести заболевания и прогнозирования исхода у пациентов с острым панкреатитом.

В нашем исследовании, наряду со стандартными клоттинговыми гемостазиологическими тестами анализировались параметры тромбоэластографии – метода интегральной оценки функционирования системы гемостаза. Характеристика образовавшегося сгустка – результатом взаимодействия всех звеньев и компонентов системы гемостаза. Формирование рыхлого сгустка, в данном случае, является суммарным следствием и дефицита факторов свертывания, и тромбоцитопении, и компенсаторного гиперфибринолиза [12, 13]. Статистический анализ показал, что именно наличие рыхлого сгустка на тромбоэластограмме являлся наиболее достоверным ранним прогностическим маркером развития тяжелого панкреатита в анализируемой когорте пациентов. Таким образом, использование тромбоэластографии (в частности, оценка структурных свойств образующегося сгустка) является оперативным и информативным методом прогнозирования развития тяжелого панкреатита, что может способствовать ранней упреждающей и целенаправленной терапии данного заболевания.

Выводы. Имеется четкая взаимосвязь между характером нарушений системы гемостаза и степенью тяжести острого панкреатита. Гемостазиологический маркер прогнозирования тяжелой степени острого панкреатита – наличие у пациента при поступлении патологически рыхлого сгустка по данным тромбоэластограммы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: Impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:539–548.
2. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111.
3. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Глущенко А.В., Колядко А.В., Ночная Ю.А. Острый панкреатит глазами анестезиолога-реаниматолога: комментарии к российским рекомендациям по лечению острого панкреатита. *Вестник интенсивной терапии.* 2016; 4:34-40.
4. Синьков С.В., Ройтман Е.В., Заболотских И.Б. Критерии сепсис-индуцированной коагулопатии: что нового? *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2019; 3:52-57.
5. Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *Journal of International Medical Research* 2017;45(1):147–158.
6. Yang N, Zhang D-L, Hao J-Y. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2015; 4:633–641.
7. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):E354.
8. Gris J-C, Bouvier S, Cochery-Nouvelon E, Faillie J-L, Lissalde-Lavigne G, Lefrant J-Y. Fibrin-related markers in patients with septic shock: Individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thromb Haemost* 2011;106:1228–1230.
9. Radenkovic DV, Bajec DD, Karamarkovic AR. Discussion on applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33(1):106-107.

10. Chen P, Zhang Y, Qiao M, Yuan Y. Activated protein C, an anticoagulant polypeptide, ameliorates severe acute pancreatitis via regulation of mitogen-activated protein kinases. *J. Gastroenterol.* 2007;42:887–896.
11. Saif MW. DIC secondary to acute pancreatitis. *Clin. Lab. Haematol.* 2005;27:278–282.
12. Буланов А.Ю., Яцков К.В., Буланова Е.Л., Доброва Н.В. Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген. *Вестник интенсивной терапии.* 2017; 1:5-11.
13. Спиридонова Е.А., Шукин В.В., Жарков П.А. и соавт. Периоперационный гемостазиологический мониторинг: цель и лабораторное сопровождение. *Вестник интенсивной терапии.* 2016; 1:37-46.

REFERENCES

1. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: Impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;38:539–548.
2. Banks P.A., Bollen T.L., Dervenis C., Gooszen H.G., Johnson C.D., Sarr M.G., Tsiotos G.G., Vege S.S. Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013; 62 (1): 102–111.
3. Orlov Yu.P., Govorova N.V., Glushchenko A.V., Kolyadko A.V., Night Yu.A. Acute pancreatitis through the eyes of an anesthetist-resuscitator: comments on Russian recommendations for the treatment of acute pancreatitis. *Intensive Care Herald.* 2016; 4: 34-40. (In Russ.).
4. Sinkov SV, Roitman EV, Zabolotskikh IB Criteria for sepsis-induced coagulopathy: what's new? *Intensive Care Herald.* 2019 3: 52-57. (In Russ.).
5. Yang N, Hao J, Zhang D. Antithrombin III and D-dimer levels as indicators of disease severity in patients with hyperlipidaemic or biliary acute pancreatitis. *Journal of International Medical Research* 2017;45(1):147–158.
6. Yang N, Zhang D-L, Hao J-Y. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2015; 4:633–641.
7. Dumnicka P, Maduzia D, Ceranowicz P, Olszanecki R, Drożdż R, Kuśnierz-Cabala B. The Interplay between Inflammation, Coagulation and Endothelial Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis: Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):E354.
8. Gris J-C, Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Faillie J-L, Lissalde-Lavigne G, Lefrant J-Y. Fibrin-related markers in patients with septic shock: Individual comparison of D-dimers and fibrin monomers impacts on prognosis. *Thromb Haemost* 2011;106:1228–1230.
9. Radenkovic DV, Bajec DD, Karamarkovic AR. Discussion on applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Pancreas.* 2006;33(1):106-107.
10. Chen P, Zhang Y, Qiao M, Yuan Y. Activated protein C, an anticoagulant polypeptide, ameliorates severe acute pancreatitis via regulation of mitogen-activated protein kinases. *J. Gastroenterol.* 2007;42:887–896.
11. Saif MW. DIC secondary to acute pancreatitis. *Clin. Lab. Haematol.* 2005;27:278–282.
12. Bulanov A.Yu., Yatskov K.V., Bulanova E.L., Dobrova N.V. Thromboelastography: the clinical significance of a functional fibrinogen test. *Intensive Care Herald.* 2017; 1: 5-11. (In Russ.).
13. Spiridonova E.A., Schukin V.V., Zharkov P.A. et al. Perioperative hemostasiological monitoring: purpose and laboratory support. *Intensive Care Herald.* 2016; 1: 37-46. (In Russ.).

Надійшла до редакції 26.07.2019 Рецензент член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, проф. В. І. Черній, дата рецензії 29.07.2019