

Самигулина Г.Р.¹, Спиридонова Е.А.^{2,3}, Ройтман Е.В.^{2,4}, Самсонова Н.Н.⁵, Климович Л.Г.⁵,
Варнавин О.А.¹, Пасько В.Г.^{6,7}, Макаров Р.В.^{6,7}

РАЗЛИЧИЯ В СОСТОЯНИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ВЫЖИВШИХ И УМЕРШИХ ОТ ОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТА НА РАННЕЙ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹Городская клиническая больница им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, 105318, г. Москва, Россия; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ³ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, г. Москва, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия; ⁵ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», 121552, г. Москва, Россия; ⁶ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, 103132, г. Москва, Россия; ⁷ФГБУ Клиническая больница №1 Управления делами Президента РФ, 121352, г. Москва, Россия

Цель исследования – анализ различий в функционировании механизмов гемостаза у больных острым деструктивным панкреатитом

Материал и методы. Обследованы 25 пациентов (средний возраст $46,2 \pm 6,74$ года). Оценивали активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время (результаты выражались как международное нормализованное отношение), тромбиновое время, концентрацию фибриногена, концентрацию D-димера, протеина С, протеина S, ингибитора плазмина, плазминогена и фактора Виллебранда, активность антитромбина III, концентрацию гемоглобина, величину гематокрита, количество эритроцитов, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, ширину распределения эритроцитов по объему, количество тромбоцитов, величину тромбоцита, средний объем тромбоцитов, ширину распределения тромбоцитов по объему. Статистическую обработку проводили с помощью точного одностороннего критерия Манна–Уитни, критерия знаков и критерия знаковых рангов Вилкоксона.

Результаты. Выявлены существенные изменения в тромбоцитарном, коагуляционном, фибринолитическом и антикоагулянтном механизмах у больных острым деструктивным панкреатитом. Установлено снижение активности антитромбина, плазминогена и протеина С в группе умерших больных.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит; гемостаз; летальность при панкреатите; ранняя стадия деструктивного панкреатита; коагуляция; кровотечение; тромбоз.

Для цитирования: Самигулина Г.Р., Спиридонова Е.А., Ройтман Е.В., Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Варнавин О.А., Пасько В.Г., Макаров Р.В. Различия в состоянии системы гемостаза у выживших и умерших от острого деструктивного панкреатита на ранней стадии заболевания. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 92-96. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-92-96

Samigulina G.R.¹, Spiridonova E.A.^{2,3}, Roitman E.V.^{2,4}, Samsonova N.N.⁵, Klimovich L.G.⁵,
Varnavin O.A.¹, Pasko V.G.^{6,7}, Makarov R.V.^{6,7}

DIFFERENCES IN THE HEMOSTASIS IN SURVIVED AND DIED PATIENTS WITH ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

¹Municipal Clinical Hospital n.a. F.I. Inozemtsev, Moscow, 105187, Russian Federation; ²Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. Dmitry Rogachev, Moscow, 117997, Russian Federation; ³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, 127473, Russian Federation; ⁴N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997, Russian Federation; ⁵A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation; ⁶Educational-Scientific Medical Center of the Administration of the President of Russian Federation, Moscow, 103132, Russian Federation; ⁷Clinical Hospital No1 of the Administration of the President of Russian Federation, Moscow, 121352, Russian Federation

Objective. To analyze the differences in the hemostasis at patients with acute pancreatitis

Materials and methods. In 25 patients (mean age: $46,2 \pm 6,74$ years); partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (results expressed as INR), thrombin time, fibrinogen concentration, the concentration of D-dimer, protein C, protein S, plasmin inhibitor, plasminogen and von Willebrand factor (vWF), the activity of antithrombin III, hemoglobin concentration (Hb), hematocrit (Ht), number of erythrocytes (RBC), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin content (MCH), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), the width of the distribution by volume of erythrocytes (RDW), platelet count (PLT) value trombocrit (PCT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width by volume (PDW) were evaluated. Statistical processing. The data were treated with the use of the exact one-sided Mann–Whitney test, sign test and Wilcoxon rank sign test.

Results. In patients with acute pancreatitis there were identified significant changes in platelet, coagulation, fibrinolytic and anticoagulant mechanisms.

Conclusion. The reduction in the activity of antithrombin, protein C and plasminogen was noted in the group of died patients.

Key words: acute destructive pancreatitis; hemostasis; lethal cases with acute severe pancreatitis; early stage of acute severe pancreatitis; coagulation; hemorrhage; thrombosis.

For citation: Samigulina G.R., Spiridonova E.A., Roitman E.V., Samsonova N.N., Klimovich L.G., Varnavin O.A., Pasko V.G., Makarov R.V. Early stage hemostasis differences in survivor and lethal cases with acute necrotizing pancreatitis. *Hematology and Transfusiology, Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2016; 61(2): 92-96. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-92-96

Acknowledgments. The authors thanks M.B. Legating for his help with the statistical processing of data when writing the article and Municipal Clinical Hospital n.a. F.I. Inozemtsev for their assistance in data collection and processing for the article.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 11 Dec 2015

Accepted 20 Jan 2016

Острый деструктивный панкреатит (ОДП) – полиэтиологическое заболевание, которое развивается в результате прогрессирования острого панкреатита (15–20% случаев) с последующим некрозом тканей поджелудочной железы. Апоптоз железистых клеток, высвобождение цитокинов, активация коагуляции, ишемия тканей и некроз железы – ключевые факторы, приводящие к развитию системных осложнений и летальному исходу [1–3].

По данным литературы [1, 4, 5], показатели летальности при ОДП составляют от 25 до 80%; при этом 50% смертей происходит на ранней стадии заболевания (первые 7 дней).

Доказано, что гемостазиологические нарушения являются одними из главных патофизиологических звеньев при некротических процессах [6–8]. Тромбоэмболические осложнения встречаются часто, причем риск развития тромбозов зависит от степени выраженности патологического процесса. По некоторым данным, тромбозы спланхических вен встречались примерно у 18,9% больных ОДП [9]. По данным Н.А. Кузнецова [10], около 10% больных имели признаки стойкой гиперкоагуляции и тромбоцитоз, приведшие к развитию летальных осложнений (тромбоэмболия легочной артерии – ТЭЛА, тромбоз селезеночной или мезентериальных вен) [10, 11]. Своевременная диагностика указанных осложнений в ургентной клинической практике имеет определенные ограничения [12–15].

Тромбемболические осложнения у умерших от ОДП больных встречаются достаточно часто (до 30%), в то время как при благоприятном исходе эти виды осложнений практически не наблюдаются; у 25% больных ОДП уже на этапе госпитализации отмечается гипокоагуляция и тромбоцитопения, что, безусловно, можно трактовать как развернутую фазу синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) [10].

Анализ данных литературы показал, что факторы риска развития геморрагических осложнений выявлены у 80% больных с летальным исходом ОДП, гипокоагуляция – у 50%, тромбоцитопения – у 72% больных. У умерших от деструктивного панкреатита геморрагические осложнения отмечены в виде профузных кровотечений из острых язв пищеварительного тракта или аррозийных сосудов забрюшинного пространства. Отсроченная диагностика коагулопатий при ОДП способствует развитию внепанкреатических осложнений: острого респираторного дистресс-синдрома, почечной и печеночной недостаточности [16–18].

Исследований, посвященных анализу особенностей нарушений свертывающей и противосвертывающей систем у выживших и умерших вследствие ОДП, недостаточно. В то же время широко применяемые в ургентной клинической практике лабораторные методы (общий анализ крови, исследование коагулограммы с определением активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), нормализованного международного отношения (МНО) и концентрации фибриногена) не способны выявить повреждения основных звеньев механизма гемостаза.

Цель исследования – изучение и выявление различий в функционировании прокоагулянтного, антикоагулянтного и фибринолитического механизмов гемостаза у выживших и умерших от ОДП на ранней стадии заболевания.

Материал и методы

Гемостазиологическое обследование выполнено у 25 больных (16 мужчин и 9 женщин), средний возраст $46,2 \pm 6,74$ года, из отделения анестезиологии и реанимации хирургического профиля

Для корреспонденции:

Самигулина Гульнара Ринадовна, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы, 105318, г. Москва, Россия. E-mail: samigulinagulya@mail.ru.

For correspondence:

Samigulina Gulnara S., MD, anesthesiologist-reanimator of Department of Anaesthesiology and Reanimatology for patients with acute cerebrovascular accident, Municipal Clinical Hospital n.a. F.I. Inozemtsev, Moscow, 105318, Russian Federation. E-mail: samigulinagulya@mail.ru.

Information about authors:

Samigulina G.R., <http://orcid.org/0000-0002-1202-0899>;
Spiridonova E.A., <http://orcid.org/0000-0002-5230-5725>.

городской клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева (Москва). Были сформированы две подгруппы: реконвалесценты – 17 больных (средний возраст $43,12 \pm 3,87$ года) и умершие – 8 больных (средний возраст $52,25 \pm 16,9$ года) [19]. Диагноз ОДП был установлен согласно классификации, принятой на IX Всероссийском съезде хирургов в 2000 г. [20]. Все больные получали консервативное лечение, которое включало: назначение ингибиторов секреции поджелудочной железы, обезболивание (в том числе методами продленной перидуральной анестезии и нейровегетативной блокады), коррекцию нарушений водно-электролитного, кислотно-основного и осмотического баланса, дезинтоксикационную терапию, в том числе экстракорпоральную, методом низкотоковой вено-венозной гемофильтрации или гемодиализа на аппарате «Призма», антибактериальную терапию, кардиотропную и респираторную поддержку, профилактику стрессовых язв, кандидоза, нутритивную поддержку. Гепарин в лечебных дозах применяли при выявлении тромботических осложнений. С целью профилактики тромбозов гепарин использовали только при наличии показаний [21]. При развитии кровотечений выполняли трансфузии компонентов крови (свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, отмытых эритроцитов, тромбоцитарной массы).

Исследование показателей системы свертывания крови проводили в течение первых 7 суток пребывания больного в отделении реанимации дважды: на 1–3-е и на 4–7-е сутки от начала заболевания. Материалом исследования служила центральная венозная кровь, полученная из кубитальной вены и стабилизированная раствором цитрата натрия 3,2% в соотношении 9:1. Обедненную тромбоцитами плазму получали методом центрифугирования (4000 об/мин, 15 мин). Клоттинговые, хромогенные и иммунологические исследования выполнены на автоматических коагулометрах ACL-7000 и ACL-9000 (“Instrumentation Laboratory”, США) с использованием оригинальных тест-наборов того же производителя. В каждом исследовании оценивали следующие показатели: АЧТВ, протромбиновое время (результаты выражались как МНО), тромбиновое время, концентрацию фибриногена, концентрацию D-димера, протеина С, протеина S, ингибитора плазмина, плазминогена и фактора Виллебранда (vWF), активность антитромбина III (АТIII).

Одновременно исследовали концентрации гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), эритроцитов (RBC), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), ширину распределения эритроцитов по объему (RDW), количество тромбоцитов (PLT), величину тромбокрита (PCT), средний объем тромбоцитов (MPV), ширину распределения тромбоцитов по объему (PDW).

Статистическую обработку полученных результатов представляли в виде средних значений параметров и значений стандартной ошибки, вычисленные параметрическим и непараметрическим методами. Сравнительные данные статистически обработаны при помощи точного одностороннего критерия Манна-Уитни, критерия знаков и критерия знаковых рангов Вилкоксона. Выявленные закономерности изучаемых параметров между группами считали значимыми при вероятности безошибочного прогноза $p = 95\%$ и более ($p < 0,05$).

Результаты

При поступлении в реанимацию у реконвалесцентов выявлено: увеличение МСН (табл. 1); концентрации D-димера, активности протеина S и VWF; у умерших обнаружено увеличение концентрации фибриногена, D-димера и активности vWF. В обеих подгруппах наблюдалось снижение активности плазминогена, протеина С, АТIII. Остальные параметры оставались в пределах референсных значений (табл. 2).

Несмотря на существенные изменения показателей крови, статистически значимых различий между подгруппами умерших и выживших больных на этом этапе не выявлено. При этом показатели МНО и АЧТВ у всех больных находились в референсном интервале, однако АЧТВ и МНО у умерших оказались статистически выше.

После проведенной интенсивной терапии ОДП у реконвалесцентов выявлено статистически значимое снижение в динамике уровня Hb, RBC, Ht и увеличение активности ингибитора плазмина (см. табл. 1, 2), в то время как у умерших обнаружено статистически значимое снижение PLT и PCT (см. табл. 1). Остальные показатели значимых изменений в динамике не продемонстрировали.

Однако при сравнительном анализе полученных результатов в летальной подгруппе зафиксированы статистически более низкая концентрация Hb, RBC, PLT, PCT, активность АТIII, плазминогена и протеина С, а также удлинение АЧТВ и увеличение МНО на фоне проводимой интенсивной терапии (см. табл. 1, 2).

Таблица 1

Различия в состоянии эритроцитарного и тромбоцитарного звена у выживших и умерших от острого деструктивного панкреатита больных

Исследуемый параметр	Норма	При поступлении		После интенсивной терапии	
		реконвалес- центы	умершие	реконвалес- центы	умершие
Количество эритроцитов (RBC), $\times 10^{12}/л$	4,3–5,7	4,88 $\pm$ 0,20	4,24 $\pm$ 0,39	3,97 $\pm$ 0,26**	3,43 $\pm$ 0,3
Гемоглобин (Hb), г/л*	120–160	149 $\pm$ 4,1	134 $\pm$ 11	123 $\pm$ 4,82**	102 $\pm$ 8
Гематокрит (Ht), %	35–54	43,9 $\pm$ 1,33	39, $\pm$ 3,2	35,0 $\pm$ 1,579**	30 $\pm$ 2,6
Количество тромбоцитов (PLT), $\times 10^9/л$ *	180–360	235,6 $\pm$ 18,0	234 $\pm$ 37,4**	236,3 $\pm$ 26,499	141,3 $\pm$ 24,2**
Тромбоцит (PCT), %*	0,108–0,282	0,19 $\pm$ 0,016	0,18 $\pm$ 0,03***	0,19 $\pm$ 0,023	0,12 $\pm$ 0,02***
Средний объем эритроцитов (MCV), фл	76–96	91 $\pm$ 2,561	89,86 $\pm$ 2,663	90,68 $\pm$ 3,599	87,74 $\pm$ 1,715
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	27–33	46,43 $\pm$ 15,32	30,87 $\pm$ 0,804	31,87 $\pm$ 1,257	31,24 $\pm$ 0,573
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/л	32–36	34,1 $\pm$ 0,41	34,08 $\pm$ 0,49	35,1 $\pm$ 0,57	35,598 $\pm$ 0,53
Ширина распределения эритроцитов по объему (RBW), %	12–15	15,34 $\pm$ 0,478	15,94 $\pm$ 0,91	15,18 $\pm$ 0,383	15,47 $\pm$ 0,64
Средний объем тромбоцитов (MPV), фл	7–10	8,088 $\pm$ 0,175	7,912 $\pm$ 0,193	8,052 $\pm$ 0,185	8,953 $\pm$ 0,357
Ширина распределения тромбоцитов по объемам (PCW), %	10–20	14 $\pm$ 0,57	13,18 $\pm$ 0,889	14,07 $\pm$ 0,585	13,65 $\pm$ 0,504

Примечание. При поступлении статистически значимые различия: * – между выжившими и умершими больными по точному одностороннему критерию Манна–Уитни после терапии; ** – в динамике у умерших больных между 1–3-ми и 4–7-ми сутками по критерию знаков и критерию Вилкоксона; *** – в динамике у умерших больных между 1–3-ми и 4–7-ми сутками только по критерию Вилкоксона; ** – у выживших больных между 1–3-ми и 4–7-ми сутками по критерию знаков и критерию Вилкоксона.

Обсуждение

Развитие нарушений гемостаза при ОДП основано на определенных патофизиологических факторах. Нужно отметить тесную связь между воспалительной реакцией и гемостазом, так как медиаторы воспаления (цитокины, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, интерлейкины и др.) служат катализаторами гиперкоагуляции [2, 22, 23]. С учетом существования тонкого баланса в регуляции системы гемостаза нетрудно понять, что в ответ на запущенный коагуляционный каскад

гемостаза (фибриногена, vWF, D-димера, протеина С, плазминогена и АТIII, Hb, Ht, RBC, PLT, PCT) на этапе госпитализации указывают на наличие в обеих подгруппах больных одинакового типа нарушений гемостаза: гиперкоагуляции. Однако статистически значимое более удлиненное АЧТВ и повышенное МНО у умерших может служить триггером усиленного напряжения антикоагулянтного звена в этой подгруппе.

В дальнейшем на фоне интенсивной терапии, выявленные более низкие значения Hb, PLT и PCT у умерших, чем у реконвалесцентов, а также

значимое снижение PLT и PCT у них в динамике, обусловлены наличием скрытых и активных кровотечений на фоне тромбоцитопении потребления и ДВС-синдрома вследствие декомпенсации антикоагулянтной и фибринолитической систем.

Соответственно отсутствие статистически значимого снижения PLT и PCT у реконвалесцентов в динамике свидетельствует об эффективной компенсации или коррекции тромбоцитопении потребления в этой подгруппе в процессе лечения. Значимое уменьшение RBC, Hb, Ht у выживших, вероятнее всего, вызвано агрессивной гемодилюцией, которая является одним из методов стандартного лечения больных ОДП.

Эритроцитарные индексы не продемонстрировали изменений ни на одном из этапов исследования в обеих подгруппах, что можно объяснить повышенной стойкостью эритроцитов к изменениям в системе гемостаза.

Течение деструктивного панкреатита на фоне проводимой интенсивной терапии характеризовалось увеличе-

Таблица 2

Различия в состоянии системы свертывания крови у выживших и умерших от острого деструктивного панкреатита больных

Исследуемый параметр	Норма	При поступлении		После интенсивной терапии	
		реконвалес- центы	умершие	реконвалес- центы	умершие
АЧТВ, с***	24–35	27,92 $\pm$ 0,99	37,49 $\pm$ 6,47	30,5 $\pm$ 0,9	42 $\pm$ 6,54
МНО***	1–1,4	1,0 $\pm$ 0,018	1,174 $\pm$ 0,066	1,119 $\pm$ 0,037	1,526 $\pm$ 0,314
Фибриноген, г/л	1,8–3,5	4,43 $\pm$ 0,41	4,31 $\pm$ 0,69	6,11 $\pm$ 0,40***	5,24 $\pm$ 0,53
Тромбиновое время, с	12–16	14,9 $\pm$ 0,83	13,8 $\pm$ 1,40	15 $\pm$ 0,8	13,4 $\pm$ 0,35
Антитромбин III, %**	80–120	58,9 $\pm$ 4,89	49,3 $\pm$ 5,94	68,5 $\pm$ 4,85	50,2 $\pm$ 6,07
D-димер, нг/мл	250–500	1084,7 $\pm$ 126,2	1004,1 $\pm$ 140,2	1079,4 $\pm$ 98	1115,2 $\pm$ 190,3
Ингибитор плазмина, %	80–120	95,3 $\pm$ 5,62	86,2 $\pm$ 12,23	108,2 $\pm$ 5,99***	109,3 $\pm$ 9,02
Плазминоген, %**	80–120	82,6 $\pm$ 5,33	68,8 $\pm$ 13,88	90,9 $\pm$ 6,3	51,5 $\pm$ 6,7
Протеин S, %	60–140	133,3 $\pm$ 20,43	116,5 $\pm$ 20,87	124,9 $\pm$ 19,4	160,5 $\pm$ 25,9
Протеин C, %**	70–130	71,6 $\pm$ 6,52	61,4 $\pm$ 14,79	64,9 $\pm$ 7,24	26,8 $\pm$ 4,67
Фактор Виллебранда, %	65–166	148,9 $\pm$ 4,95	135,4 $\pm$ 6,65	150,3 $\pm$ 4,9	149,9 $\pm$ 5,6

Примечание. Статистически значимые различия: * – между выжившими и умершими больными по точному одностороннему критерию Манна–Уитни при поступлении; ** – между выжившими и умершими больными по точному одностороннему критерию Манна–Уитни после проведения терапии; *** – у выживших больных между 1–3-ми и 4–7-ми сутками по критерию Вилкоксона. Референсные данные приведены по [28].

нием концентрации фибриногена и vWF. Однако статистически значимых различий между умершими и реконвалесцентами не выявлено, поскольку фибриноген и vWF являются медиаторами воспаления и указывают на продолжающийся воспалительный процесс в поджелудочной железе (см. табл. 2).

Удлинение АЧТВ и повышение МНО после интенсивной терапии ОДП в подгруппе с летальным исходом параллельно с крайне низкой активностью антикоагулянтных факторов (особенно в сочетании с клинической картиной кровотечений) может свидетельствовать о прогрессировании ДВС-синдрома.

Отсутствие статистически значимых различий в динамике по МНО и АЧТВ в отдельно взятой подгруппе делает невозможным использование этих показателей в качестве критериев оценки тяжести течения и прогноза заболевания.

Максимальная нагрузка антикоагулянтных и фибринолитических механизмов подтверждается статистически более низкими показателями активности АПШ, плазминогена и протеина С в летальной подгруппе. Полученные результаты могут также свидетельствовать о декомпенсации работы системы гемостаза уже на самой ранней стадии ОДП.

Исходная декомпенсация гемостаза также объясняет отсутствие статистически значимых различий антикоагулянтных и фибринолитических факторов в летальной подгруппе в процессе динамического наблюдения.

Хотя мы не выявили значимых изменений ингибитора плазмина у больных ОДП, но в динамике обнаружили статистически значимое увеличение активности ингибитора плазмина у реконвалесцентов, что свидетельствует о положительном сдвиге в системе гемостаза в процессе лечения, поскольку ингибитор плазмина — один из основных факторов, который принимает активное участие в координации фибринолиза. Он блокирует плазмин тремя путями: образуя комплексы с плазмином, подавляя адсорбцию плазминогена фибрином, повышая резистентность фибрина к плазмину путем связывания с фактором XIIIa [27].

Таким образом, ингибитор плазмина может предотвращать образование плазмина из плазминогена, блокировать сам плазмин и увеличивать стойкость фибрина к фибринолизу. Стабильно высокое содержание D-димера подтверждает персистирование фибринолиза на фоне проведения интенсивной терапии. Несмотря на исследования, которые указывают на связь уровня D-димера с тяжестью острого панкреатита [23], отсутствие статистически значимых различий между выжившими и умершими нивелирует возможность использования этого параметра для точной оценки тяжести патологического процесса и прогнозирования вариантов течения ОДП.

Выводы

- У больных, умерших от ОДП, начальная фаза гиперкоагуляции кратковременна и сопровождается стремительной декомпенсацией антикоагулянтных и фибринолитических механизмов гемостаза на ранней стадии заболевания.

- Изменения активности АПШ, плазминогена и протеина С можно применять в оценке степени тяжести деструктивного панкреатита.

- Концентрация D-димера у больных деструктивным панкреатитом оставалась высокой как на этапе поступления, так и в течение последующих 7 суток терапии независимо от исхода заболевания и статистически не различалась.

Благодарности. Авторы благодарят Михаила Борисовича Лагутина, ассистента кафедры математической статистики и случайных процессов Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова и коллектив Государственной клинической больницы им. Ф.И. Иноземцева за оказанное содействие в сборе и обработке данных для статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов А.П., Кормишкин А.Е., Рубцов О.Ю., Полозова Э.И., Болотских В.А., Муратова Т.А. Состояние гуморального компонента системы гемостаза на начальных этапах острого панкреатита. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 5: 51. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21651>
3. Ковалева О. В., Шитова М. С., Зборовская И. Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? *Клиническая онкогематология*. 2014; 7(2): 103–13.

4. Пельц В.А. Современное состояние диагностики и хирургического лечения острого панкреатита. *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2010; 25(4-1): 27–32.
6. Кузник Б.И., Левин Ю.М. Свертываемость и фибринолитическая активность лимфы. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57(5): 42–7.
7. Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Тромбоциты и гемостаз. *Онкогематология*. 2014; 9(2): 65–73. doi:10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73
8. Мануйлов А.М., Синькова О.А. Характер нарушений гемостаза при различных формах острого панкреатита. *Вестник интенсивной терапии*. 2007; 5: 167–8.
10. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Шалаева Т.И., Наливайский А.А. Пути улучшения результатов лечения больных панкреонекрозом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2008; 5: 40–45.
11. Бокерия Л.А., Климович Л.Г., Потехина А.В., Путятю Н.А., Самсонова Н.Н. Механизмы вовлечения ингибиторов свертывания в развитие воспалительной реакции и перспективные направления антикоагулянтной терапии. *Клиническая физиология кровообращения*. 2004; 1: 46–55.
12. Ермолаев А.А., Плавунин Н.Ф., Спиридонова Е.А., Стажадзе Л.Л., Бараташвили В.Л. Острейший период тромбозов легочной артерии: проблемы диагностики на госпитальном этапе. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2012; 1: 13–9.
13. Ройтман Е.В., Андрианова М.Ю., Колесникова И.М., Спиридонова Е.А., Румянцев С.А. Фармакопрофилактика венозного тромбоза сегодня: нужен ли лабораторный контроль? *Клиническая патофизиология*. 2013; 4: 28–33.
16. Багненко С.Ф., Гольцов В.Р., Андреев М.И., Лапшин В.Н., Афончиков В., Палей Д.А., Реутская И.А. Полиорганная недостаточность при остром деструктивном панкреатите (патогенез, клиника, диагностика, профилактика и лечение). *Пособие для врачей*. СПб.: НИИ СП им. И.И. Джanelidze; 2010.
20. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2001; 6(2): 115–22.
21. Мелкумян А. Л., Берковский А. Л., Кишинец Р. С., Козлов А. А. Мониторинг эффективности применения прямых антикоагулянтов. *Гематология и трансфузиология*. 2013; 58(1): 32–38.
25. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Берковский А.Л., Маркова М.Л. D-димер — диагностический и прогностический маркер тромботических заболеваний. *Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии*. 2014; 1: 15–27.
28. Кишкун А.А. *Руководство по лабораторным методам диагностики*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

1. Vlasov A.P., Kormishkin A.E., Rubtsov O.Yu., Polozova E.I., Bolotskikh V.A., Muratova T.A. The state of the humoral component of the hemostatic system in the initial stages of acute pancreatitis. *Modern problems of science and education. Russian scientific journal (Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya)*. 2015; 5: 51. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21651/> (Accessed 15 September 2015). (in Russian)
2. Pandol S.J., Saluja A.K., Imrie C.W., Banks P.A. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology*. 2007; 132(3): 1127–51. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.01.055>
3. Kovaleva O.V., Shitova M.S., Zborovskaya I.B. Autophagy: cell death or a way to survive? *Clinical oncohematology (Klinicheskaya onkogematologiya)*. 2014; 7(2): 103–13. (in Russian)
4. Peltz V.A. Morden condition of diagnostics and surgical treatment of acute pancreatitis. *Siberian Medical Journal (Tomsk). Russian journal (Sibirskiy meditsinskiy zhurnal)*. 2010; 25(4-1): 27–32. (in Russian)
5. Andersson E. Crosstalk between inflammation and coagulation in acute pancreatitis. *Dis. Lund. Dis. Bulletin No.138. Sweden: Lund University*; 2010: 79. Available at: <https://lup.lub.lu.se/search/publication/1645799>
6. Kuznik B.I. Levin Yu.M. Coagulation and fibrinolytic activity of lymph. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiologya)*. 2012; 57(5): 42–7. (in Russian)
7. Pantelev M.A., Sveshnikova A.N. Platelets and hemostasis. *Oncohematology. Russian journal (Onkogematologiya)*. 2014; 9(2): 65–73. doi:10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73. (in Russian)
8. Manuylov A.M., Sinkova O.A. Nature of hemostasis disorders in various forms of acute pancreatitis. *Journal of Intensive Care. Russian journal (Vestnik intensivnoy terapii)*. 2007; 5: 167–8. (in Russian)
9. Gonzalez H.J., Sahay S.J., Samadi B., Davidson B.R., Rahman S.H. Splanchnic vein thrombosis in severe acute pancreatitis: a 2-year, single-institution experience. *HPB(Oxford)*. 2011; 13(12): 860–4. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00392.x.
10. Kuznetsov N.A., Rodoman G.V., Shalaeva T.I., Nalivayskiy A.A. Ways to improve the results of treatment of patients with pancreatic necrosis. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov. Russian journal (Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova)*. 2008; 5: 40–5. (in Russian)
11. Bokeriya L.A., Klimovich L.G., Potekhina A.V., Putyato N.A., Samsonova N.N. Mechanisms of involving coagulation inhibitors in the development of inflammatory reactions and perspective directions of anticoagulant therapy. *Clinical Physiology of Circulation. Russian journal (Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya)*. 2004; 1: 46–55. (in Russian)

12. Ermolaev A.A., Plavunov N.F., Spiridonova E.A., Stazhadze L.L., Baratashvili V.L. Acute pulmonary embolism: problems of diagnosis in prehospital setting. *Skifosovsky Journal of Emergency Medical Care. Russian journal (Zhurnal im. N.V. Skifosovskogo. Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch)*. 2012; 1: 13–9. (in Russian)
13. Roytman E.V., Andrianova M.Yu., Kolesnikova I.M., Spiridonova E.A., Rumyantsev S.A. Pharmacoprophylaxis VTE today: do laboratory testing? *Clinical pathophysiology. Russian journal (Klinicheskaya patofiziologiya)*. 2013; 4: 28–33. (in Russian)
14. Besselink M.G. Splanchnic vein thrombosis complicating severe acute pancreatitis. *HPB(Oxford)*. 2011; 13(12): 831–2. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00411.x.
15. Zhang Q., Zhang Q.X., Tan X.P., Wang W.Z., He C.H., Xu L., Huang X.X. Pulmonary embolism with acute pancreatitis: A case report and literature review. *World J. Gastroenterol.* 2012; 18(6): 583–6. doi: 10.3748/wjg.v18.i6.583.
16. Bagnenko S.F., Goltsov V.R., Andreev M.I., Lapshin V.N., Afonchikov V., Paley D.A., Reutskaya I.A. *Multiorgan failure in acute destructive pancreatitis: pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, prevention and treatment*. Manual for physicians. St.Petersburg: St. Petersburg Research Institute of Emergency Care prof. I. Dzhanelidze; 2010. (in Russian)
17. Zhou M.T., Chen C.S., Chen B.C., Zhang Q.Y., Andersson R. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: Mechanisms and potential intervention. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(17): 2094–9. doi:10.3748/wjg.v16.i17.2094.
18. Pezzilli R., Bellacosa L., Felicani C. Lung injury in acute pancreatitis. *J. Pancreas*. 2009; 10(5): 481–4.
19. Zagaria M.E. Acute pancreatitis: risks, causes, and mortality in older adults. *U.S. Pharmacist*. 2011; 36(1): 20–4.
20. Saveliev V.S., Filimonov M.I., Gelfand B.R., Burnevich S.Z. The destructive pancreatitis. Standards for the diagnosis and treatment. *Annals of Surgical Hepatology. Russian journal (Annaly hirurgicheskoy gepatologii)*. 2001; 6(2): 115–22. (in Russian)
21. Melkumyan A.L., Berkovsky A.L., Kishinets R.S., Kozlov A.A. Monitoring of the efficiency of direct anticoagulants. *Hematology and Transfusion. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2013; 58(1): 32–8. (in Russian)
22. Kylänpää M.L., Repo H., Puolakkainen P.A. Inflammation and immunosuppression in severe acute pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16(23): 2867–72. doi: 10.3748/wjg.v16.i23.2867.
23. Shankar-Hari M., Wyncoll D. Activated protein C in severe acute pancreatitis without sepsis? Not just yet... *Crit. Care*. 2010; 14(4): 188. doi:10.1186/cc9190.
24. Chapin J.C., Hajjar K.A. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015; 29(1): 17–24. doi:10.1016/j.blre.2014.09.003.
25. Vasiliev S.A., Vinogradov V.L., Berkovsky A.L., Markova M.L. D-dimer – a diagnostic and prognostic marker of the thrombotic disorders. *Hemorrhagic diathesis, thrombosis, thrombophilia. Russian journal (Gemorragicheskie diatezy, trombozy, trombofilii)*. 2014; 1: 15–27. (in Russian)
26. Carpenter S.L., Mathew P. Alpha2-antiplasmin and its deficiency: fibrinolysis out of balance. *Haemophilia*. 2008; 14(6): 1250–4. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01766.x.
27. Badhal S.S., Sharma S., Saraya A., Mukhopadhyay A.K. Prognostic significance of D-dimer, natural anticoagulants and routine coagulation parameters in acute pancreatitis. *Trop. Gastroenterol.* 2012; 33(3): 193–9. <http://dx.doi.org/10.7869/tg.2012.48>.
28. Kishkun A.A. *Guidance on the laboratory methods of the diagnosis*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (in Russian)

Поступила 11.12.15

Принята к печати 20.01.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 612.6.02.017.1:575.11.2.08

Логинова М.А.^{1,2}, Парамонов И.В.², Татаева З.М.³, Кабардиева А.И.⁴

НОВЫЙ АЛЛЕЛЬ ЛОКУСА HLA-A, A*24:314, ВЫЯВЛЕННЫЙ В ПОПУЛЯЦИЯХ СЕВЕРНОГО КAVКАЗА

¹ФГБУ Российский медицинский научно-производственный центр «Росплазма» ФМБА России, 610002, г. Киров, Россия; ²ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови» ФМБА России, 610027, г. Киров, Россия; ³ГБУ Республиканская станция переливания крови Минздрава Чеченской Республики, 364037, г. Грозный, Россия; ⁴ГБУ Республиканская станция переливания крови Минздрава Республики Дагестан, 367008, г. Махачкала, Россия

Проведено HLA-типирование 2444 потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток, проживающих в Чеченской Республике и Республике Дагестан, по локусам HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1. В ходе проведенных исследований в изучаемой популяции выявлен новый аллель, который ранее не был зарегистрирован Международным комитетом по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ. При изучении частот распределения аллелей локуса HLA-A выявлен 51 аллель из 19 аллельных групп. Частотой встречаемости более 10% обладают следующие аллели – HLA-A*02:01 (32,28%), 01:01 (11,54%), 24:02 (10,84%). Вновь выявленный аллель A*24:314 (0,31%) занимает второе место по частоте встречаемости среди аллелей аллельной группы A*24, после аллеля A*24:02.

Ключевые слова: человеческие лейкоцитарные антигены; HLA-типирование; новые аллели; частота встречаемости.

Для цитирования: Логинова М.А., Парамонов И.В., Татаева З.М., Кабардиева А.И. Новый аллель локуса HLA-A, A*24:314, выявленный в популяциях Северного Кавказа. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(2): 96–100. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-96-100

Loginova M.A.^{1,2}, Paramonov I.V.², Tataeva Z.M.³, Kabardieva A.I.⁴

NEW ALLELE A*24:314 FOR THE LOCI HLA-A IDENTIFIED IN POPULATIONS OF THE NORTHERN CAUCASUS

¹Russian Medical Research and Production Center "Rosplazma", Kirov, 610002, Russian Federation; ²Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, 610027, Russian Federation; ³Republican Blood Transfusion Station of the Ministry of Health of the Chechen Republic, Grozny, 364037, Russian Federation; ⁴Republican Blood Transfusion Station of the Ministry of Health of the Republic of Dagestan, Makhachkala, 367008, Russian Federation

Sequence based typing was used to identify human leukocyte antigen HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 alleles from 2444 donors residing in the Chechen Republic and the Republic of Dagestan, Russia, for unrelated hematopoietic stem cell registry. During the performance of the research in the study population there was identified new allele, which was not previously registered on The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System. In this population, 51 HLA-A alleles from 19 groups of alleles were detected. Alleles occurred with the frequency more than 10% included HLA-A*02:01 (32.28%), 01:01 (11.54%), 24:02 (10.84%). New identified allele HLA-A*24:314 (0.31%) ranks second in the frequency of alleles among the allelic group A*24, after allele A*24:02.

Key words: Human Leucocyte Antigens; HLA-typing; new alleles; allele frequency.

For citation: Loginova M.A., Paramonov I.V., Tataeva Z.M., Kabardieva A.I. A new HLA-A allele, A*24:314, identified in the populations of the North Caucasus. *Hematology and Transfusion. Russian journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2016; 61(2): 96–100. (in Russian). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-96-100

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 11 Feb 2016

Accepted 10 May 2016