

Е.С. Казанцева, С.Д. Фокеев, А.П. Момот, С.Ю. Капитулин, Я.Н. Шойхет

ГЕНЕРАЦИЯ ТРОМБИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННОГО МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Барнаул)

Механическая желтуха является одним из частых осложнений рака панкреатобилиарной зоны, являющимся пусковым механизмом развития геморрагических осложнений. У данной группы больных происходит снижение коагуляционного потенциала, выражающееся в изменениях процесса генерации тромбина еще до начала оперативного лечения. В статье представлены результаты исследования показателей процесса генерации тромбина методом Calibrated Automated Thrombogram у 57 больных раком панкреатобилиарной зоны, осложненным механической желтухой, до проведения оперативного лечения.

Ключевые слова: генерация тромбина, коагуляционный потенциал, механическая желтуха, рак

GENERATION OF BLOOD THROMBIN IN PATIENTS WITH CANCER OF PANCREATOBILIARY ZONE COMPLICATED WITH OBSTRUCTIVE JAUNDICE

E.S. Kazantseva, S.D. Fokeev, A.P. Momot, S.Yu. Kapitulin, Ya.N. Shoikhet

Altay State Medical University, Barnaul

Obstructive jaundice is one of the most frequent complications of cancer of pancreatobiliary zone that starts the developments of hemorrhagic complications. This group of patients has decrease of coagulation potential that is expressed in changes of process of thrombin generation even before the operative treatment. The article presents the results of the research of indices of process of thrombin generation by Calibrated Automated Thrombogram method in 57 patients with cancer of pancreatobiliary zone complicated with obstructive jaundice before the operative treatment.

Key words: thrombin generation, coagulation potential, obstructive jaundice, cancer

ВВЕДЕНИЕ

Основным клиническим проявлением рака панкреатобилиарной зоны у 70 % больных служит механическая желтуха [4]. Длительное наличие внутрипеченочной гипертензии, нарушения оттока желчи приводит к дистрофическим и дегенеративным изменениям в гепатоцитах, вследствие чего происходит нарушение синтеза протромбина клетками печени, что вызывает гипотромбинемия, служащую пусковым механизмом развития геморрагического осложнения. [1]. Все вышперечисленное требует изучения коагуляционного потенциала крови у данной группы пациентов, включающего изучения центрального компонента системы свертывания — тромбина [6].

Цель исследования: изучить влияние длительности механической желтухи и уровня общего билирубина крови на генерацию тромбина крови у больных раком панкреатобилиарной зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки генерации тромбина крови взяты 57 больных со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой, находившихся на лечении в Алтайском краевом гепатологическом центре. Из них: мужчин — 36 (63,2 %), женщин — 21 (36,8 %). Возраст обследованных больных — от 49 до 86 лет, средний возраст — 61,2 года. По локализации новообразований больные распределились следующим образом: рак головки поджелудочной железы — у

24 (42,1 %) мужчин и 12 (21,05 %) женщин; рак внепеченочных желчных протоков — у 13 (22,81 %) мужчин и 8 (14,04 %) женщин. Все пациенты разделены на 3 группы в зависимости от длительности механической желтухи: 1-я группа — до 10 дней — 18 (31,6 %) больных; 2-я группа — от 10 до 14 дней — 13 (22,8 %) пациентов; 3-я группа — от 14 дней и более — 26 (45,6 %) пациентов. У всех больных кровь забиралась из кубитальной вены в первые сутки госпитализации, а также после проведения хирургического лечения на 3–5-е и на 7–10-е сутки. Оценка системы гемостаза осуществлялась по тесту генерации тромбина (ТТТ), на планшетном флуорометре Fluroskan Asent «ThermoFisher SCIENTIFIC», оснащенном диспенсером. В качестве активатора свертывания использовали тканевой фактор в концентрации 5,0 пмоль/л. Контрольной группой показателей ТТТ служили 53 практически здоровых лиц сходного возраста.

Оценивались параметры тромбограммы: Lag-time — лаг-фаза — показатель фазы инициации генерации тромбина, соответствует времени свертывания крови (минуты); Time to Peak (ТТР, T_{max}) — время достижения максимального количества тромбина (минуты); C_{max} — максимальное количество тромбина (нМоль); ЕТР — endogenous thrombin potential — или эндогенный потенциал тромбина (ЭПТ) — площадь под кривой тромбограммы (нМоль·мин).

Статистическая обработка производилась с помощью программы Statistica 6.0.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Проведено изучение взаимосвязи между длительностью механической желтухи и уровнем общего билирубина в крови. В первые сутки до начала лечения среднее значение общего билирубина в 1-й группе составило 312,8 ммоль/л, во 2-й группе – 275,3 ммоль/л, в 3-й группе – 403,6 ммоль/л. На 3–5-е сутки после проведенного хирургического лечения наблюдалось его значительное снижение во всех группах. В 1-й группе его снижение составило 38,85 % (200,68 ммоль/л), во 2-й группе – 27,74 % (200,3 ммоль/л), в 3-й группе – 41,01 % (238,1 ммоль/л). Эта тенденция сохранялась и на 7–10-е сутки: в 1-й группе снижение общего билирубина по отношению к 3–5-м суткам составило 39,09 % (122,21 ммоль/л), во 2-й группе – 38,86 % (130,5 ммоль/л), а в 3-й группе – 11,34 % (211,09 ммоль/л). Наблюдалась тенденция к замедлению снижения показателя общего билирубина в 3-й группе на 7–10-е сутки, по сравнению с 1-й и 2-й группами, более чем в 3 раза. Из вышесказанного можно сделать выводы, что продолжительность механической желтухи более 14 дней вызывает значительное нарушение функции клеток печени. Об этом свидетельствует хорошо прослеживаемая тенденция к замедлению снижения показателя общего билирубина в крови в 3-й группе на 7–10-е сутки по отношению к 1-й и 2-й группам, в которых его показатели продолжали стабильно снижаться.

При оценке показателей Лаг-фазы (Lag time, мин) в 1-е сутки отмечается удлинение времени запаздывания образования тромбина по отношению к контрольной группе – в 1-й группе – на 1,21 ($P < 0,05$), во 2-й группе – на 2,49 ($P < 0,01$) и 3-й группе – на 2,56 ($P < 0,01$), различия между группами были статистически значимыми. Показатели Лаг-фазы (Lag time, мин) между тремя исследуемыми группами были незначительными и статистически незначимыми. На 3–5-е сутки эти показатели в 1-й группе снижались на 0,94, во 2-й группе – на 0,73, в 3-й группе – на 0,23, и эта тенденция сохранялась на 7–10-е сутки с незначительными колебаниями во всех трех группах,

различия между которыми были статистически не значимыми.

Изучая время достижения максимального количества тромбина (ТТР, T_{max}) между контрольной группой и тремя группами больных в 1-е сутки различия статистически значимы были у 2-й и 3-й групп пациентов ($P < 0,05$), и данная тенденция сохранялась и на 3–5-е сутки. На 7–10-е сутки Time to Peak во всех трех группах приходил к показателям контрольной группы с незначительными отклонениями. На основании этого можно сделать заключение о замедлении образования и инактивации тромбина крови, что показывает нарушение системы гемостаза во всех группах больных (табл. 1).

Сравнивая показатель эндогенного потенциала тромбина (ЕТР, нМоль·мин) между контрольной группой лиц и тремя группами больных в 1-е сутки, видно снижение в 1-й группе на 395,77 ($P < 0,05$) – различие статистически значимо, во 2-й группе – на 15,2, в 3-й группе – на 208,3, различия в этих группах были статистически не значимы. Удлинение эндогенного потенциала тромбина во 2-й группе было больше на 380,57, чем в 1-й группе ($P < 0,02$ – различие статистически значимо), между 2-й и 3-й группами – на 193,1, между 1-й и 3-й группами – на 187,47 (различия статистически не значимы). Показатель ЕТР на 3–5-е сутки в 1-й группе увеличился по сравнению с 1-ми сутками на 454,9 и составлял 1299,83, что практически соответствовало показателям контрольной группы, на 7–10-е сутки он снижался по отношению к 3–5-м суткам на 277,58 (1022,25). Представляют интерес показатели эндогенного потенциала тромбина во 2-й группе – в 1-е сутки этот показатель был идентичен контрольной группе. На 3–5-е сутки он удлинился на 89,17 (1314,67), а к 7–10-м суткам – на 168,5 (1394). В 3-й группе ЕТР на 3–5-е сутки увеличивался по отношению к 1-м суткам на 162,66 (1195,06), а к 7–10-м суткам практически возвращался к исходному состоянию с разницей 47,4 (1084,4) по отношению к 1-м суткам. По отношению к контрольной группе показатель эндогенного потенциала тромбина восстанавливался

Таблица 1

Динамика показателей ТГТ в плазме крови у больных панкреатобилиарным раком, осложненным механической желтухой

Показатели	Контрольная группа (n = 53) Mean ± SD	Показатели ТГТ	1-я группа (n = 13) Mean ± SD	2-я группа (n = 9) Mean ± SD	3-я группа (n = 18) Mean ± SD
Lag time, мин	2,86 ± 0,45	1-е сутки	4,0 ± 70,35 *	5,35 ± 0,68***	5,42 ± 0,47***
		3–5-е сутки	3,13 ± 0,35	4,62 ± 0,7*	5,19 ± 0,89*
		7–10-е сутки	3,82 ± 0,47	4,31 ± 0,53*	5,33 ± 1,1*
T_{max} , МИН	6,41 ± 0,45	1-е сутки	7,03 ± 0,38	8,09 ± 0,7 *	7,97 ± 0,6 *
		3–5-е сутки	5,74 ± 0,31	7,59 ± 0,38*	7,41 ± 0,54*
		7–10-е сутки	5,71 ± 0,33	6,29 ± 0,41	6,97 ± 0,59

Примечание: * – разница между группами статистически значима ($P < 0,05$); *** – разница между группами статистически значима ($P < 0,01$).

Динамика показателей ТГТ в плазме крови у больных панкреатобилиарным раком, осложненным механической желтухой

Показатель	Контрольная группа (n = 53) Mean ± SD	Показатели ТГТ	1-я группа (n = 13) Mean ± SD	2-я группа (n = 9) Mean ± SD	3-я группа (n = 18) Mean ± SD
ЕТР, нМоль·мин	1240,7 ± 168,4*	1-е сутки	844,93 ± 78,9	1225,5 ± 122,23**	1032,4 ± 107,08
		3–5-е сутки	1299,83 ± 157,8	1314,67 ± 134,9	1195,06 ± 111,34
		7–10-е сутки	1022,25 ± 103,6	1394 ± 123,67	1085,89 ± 8,23
С _{max} , нМоль	208,1 ± 83,05	1-е сутки	166,242 ± 4,4	254,99 ± 35,7*	249,11 ± 33,51*
		3–5-е сутки	266,72 ± 87,32	281,22 ± 64,23	228,14 ± 5,89
		7–10-е сутки	218,29 ± 79,23	229,28 ± 102,4	190,76 ± 98,5

Примечание: * – разница между группами статистически значима ($P < 0,05$); ** – разница между группами статистически значима ($P < 0,02$).

во всех трех группах на 3–5-е сутки с момента проведения операции. Из вышесказанного можно сделать вывод, что проведение хирургического лечения нормализует показатель ЕТР на 3–5-е сутки во всех трех группах больных.

Максимальное количество тромбина (С_{max}, нМоль) во всех трех группах находилось в пределах показателей контрольной группы с незначительными колебаниями, независимо от времени его исследования. Значимые его колебания отмечены только в 1-е сутки, между 1-й и 2-й группами – 88,5 ($P < 0,05$) и 1-й и 3-й группами – 82,87 ($P < 0,05$), различия между этими группами были статистически значимы. Резюмируя эти результаты исследования можно сказать, что показатель С_{max} во всех трех группах больных не отличался от показателя контрольной группы (табл. 2).

ВЫВОДЫ

1. На основании проведенного исследования установлено, что длительность механической желтухи не влияет на показатель общего билирубина в плазме крови. Наличие внутрипеченочной гипертензии более 14 дней приводит к дистрофическим и дегенеративным изменениям в гепатоцитах, о чем свидетельствует замедление снижения показателя общего билирубина в крови у 3-й группы больных на 7–10-е сутки более чем в 3 раза по отношению к 1-й и 2-й группам больных, у которых показатели общего билирубина стабильно снижались.

2. Показатели теста генерации тромбина ЕТР, Т_{max}, Лаг-фазы у всех исследуемых больных в 1-е сутки до начала лечения выявили пониженный коагуляционный потенциал крови, что указывает на замедление образования и инактивации тромбина. Полученные данные показывают нарушение системы гемостаза у всех групп больных по гипокоагуляционному типу, что является фактором риска развития геморрагических интра- и ранних послеоперационных осложнений, что требует адекватной коррекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза; 3-е изд. – М.: Ньюдиамед, 2008. – 292 с.
2. Малярчук В.И., Климов А.Е., Пауткин Ю.Ф. Билиопанкреатодуоденальный рак. – М.: Изд-во РУДН, 2006. – 444 с.
3. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгрян М.В. Современное хирургическое и комбинированное лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 94–107.
4. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). – М., 2001. – 295 с.
5. Bardeesy N, De Pinho R.A. Pancreatic cancer biology and genetics // Nat. Rev. Cancer. – 2002. – Vol. 2, N 12. – P. 897–909.
6. Brettler D.B., Levine P.H. Clinical manifestations and therapy of inherited coagulation factor deficiencies // In: Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice; R.W. Colman, J. Hirsh, V.J. Marder, E.W. Salzman. – 3rd ed. – Philadelphia: J.B. Lippincott & Co., 1994. – P. 169–183.
7. Dvorak H.B., Rickles F.R. Malignancy and hemostasis // In: Hemostasis and thrombosis; R.W. Colman, V.J. Marder, A. Clowes et al. – 5th ed. – Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005. – P. 851–876.
8. Farnell M.B., Pearson R.K., Sarr M.G. et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extend lymphadenectomy in respectable pancreatic head adenocarcinoma // Surgery. – 2005. – Vol. 138, N 4. – P. 618–630.
9. Frelove R., Walling A.D. Pancreatic cancer. Diagnostic and management // American Family Physician. – 2006. – Vol. 73, N 3. – P. 485–492.
10. Qiu D., Kurosawa M., Lin Y. et al. Overview of the epidemiology of pancreatic cancer focusing on the JACC Study // J. Epidemiology. – 2005. – Vol. 15, N 2. – P. 157–167.

Сведения об авторах

Казанцева Елена Сергеевна – аспирант кафедры факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. И.И. Неймарка ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; тел.: 8 (3852) 36-88-48)

Фокеев Сергей Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. И.И. Неймарка ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Момот Андрей Павлович – доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель лаборатории гематологии ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Капитулин Станислав Юрьевич – аспирант кафедры факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. И.И. Неймарка ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ

Шойхет Яков Наумович – член-корреспондент РАМН, заведующий кафедрой факультетской хирургии с курсом хирургии ФПК и ППС им. И.И. Неймарка ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; тел.: 8 (3852) 68-50-23)