

УДК 616.37-002-036.65]:616-005.1-08:612.015.39-07

## СООТНОШЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА С СОСТОЯНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ

Куницына М.А., Кашкина Е.И.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»,  
Саратов, e-mail: insulin-2009@mail.ru

Анализировалось соотношение показателей гемостаза и углеводного обмена в период обострения хронического панкреатита (ХП) и последующей ремиссии. Установлено, что снижение времени свертывания крови, фибриногена, антитромбина III (АТIII), активность активаторов плазминогена (ААП) на 30% и более, повышение суммарной фибринолитической активности (СФА) на 40% в период обострения ХП в значительной мере определяют риск развития нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) в последующей ремиссии.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, гемостаз, сахарный диабет, риск развития

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CARBOHYDRATE METABOLISM'S DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

Kunitsina M.A., Kashkina E.I.

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: insulin-2009@mail.ru

We have analyzed the influence of immune status and the features of clinical course of chronic pancreatitis (CH) in exacerbation phase on risk of appearance of glucose intolerance (GI) or diabetes mellitus (DM) in remission phase. In case of exacerbation of CP in patients with subsequent GI or DM we have seen more often body mass decrease, serum amylase increase, changes of pancreatic sizes and leucocytosis, though severe pain syndrome has been registered rarely. We have detected that the probability of GI or DM development after another CP relapse is severely associated with 30% and more decrease of the level of CD3 during exacerbation phase, and also with elevated levels of CD16, CD19 and IgM (40% to norm).

**Keywords:** chronic pancreatitis, clinical course, immunity, diabetes mellitus development

Согласно существующей концепции, ведущее место в развитии СД у больных хроническим панкреатитом (ХП) занимают деструкция и склероз эндокринной ткани поджелудочной железы (ПЖ) [2, 3].

По данным литературы, транзиторная гипергликемия в период обострения ХП наблюдается у 30–50% больных, что связано с отеком ПЖ и ингибирующим влиянием трипсина на продукцию инсулина. По мере разрешения панкреатической атаки уровень глюкозы в крови больных ХП в большинстве случаев нормализуется, однако у 10–15% формируются нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет (СД) [2, 3, 6].

Патологическая активация панкреатических ферментов в период обострения ХП и, в первую очередь, трипсина приводит к самоперевариванию ткани ПЖ, данный процесс разрушающе действует на эластический каркас сосудов, что приводит к геморрагическому пропитыванию ткани ПЖ с последующим развитием в ней деструкции и склероза [1, 4, 5, 7, 8]. Таким образом, нарушение гемостаза в период обострения ХП может играть существенную роль в развитии НТГ или СД после его окончания.

**Цель исследования** – изучить состояние гемостаза и углеводного обмена у больных ХП в период обострения и последующей ремиссии.

### Материалы и методы исследования

Обследовано 128 больных ХП в возрасте 27–66 лет, находившихся на лечении в Саратовской областной клинической больнице в период очередного обострения. В качестве группы контроля выступали 24 практически здоровых человека аналогичного возраста. Диагноз ХП устанавливался на основании клинических признаков заболевания и лабораторно-инструментального обследования с использованием ультразвукового исследования, компьютерной томографии, ЭРХПГ, определения уровня  $\alpha$ -амилазы и липазы крови. Все пациенты проходили обследование на наличие СД или НТГ двукратно в период обострения и последующей ремиссии согласно рекомендациям ВОЗ (1999). Использовался анализатор IMX фирмы «Abbot», США. В период обострения у 96 пациентов отмечено отсутствие или транзиторная гипергликемия, у 32 в последующей ремиссии обнаружено НТГ или СД.

Общие коагуляционные тесты, а также характеризующие образование протромбиназы и тромбина, проводились согласно общепринятым методам [1]. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью программы «Statgraphics 5.0» (Manugraphics Inc, USA).

### Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлены показатели прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев системы гомеостаза в период рецидива ХП у больных с отсутствием и наличием признаков нарушения углеводного обмена по-

сле его окончания. Как следует из таблицы, обострение ХП характеризовалось снижением общей коагуляционной способности венозной крови. При этом важно отметить тот факт, что если при отсутствии или наличии транзиторной гипергликемии различия с контрольной группой были статистически незначимы, то при развитии после окончания обострения признаков нарушения углеводного обмена они становились достоверными. Так, при наличии НТГ или СД после наступления ремиссии время свертывания крови в период обострения составило  $3,61 \pm 1,7$  с, при норме  $6,02 \pm 2,3$  с ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась со стороны протромбинового вре-

мени. Если в контрольной группе величина данного показателя составляла  $21,8 \pm 0,6$  с, при отсутствии или развитии транзиторной гипергликемии в период обострения оказывалась равной  $20,4 \pm 1,2$  с ( $p > 0,05$ ), то при развитии СД или НТГ в период ремиссии снижалась до  $16,8 \pm 1,1$  с ( $p < 0,05$ ). С увеличением риска развития СД после окончания обострения в значительной мере ассоциировано снижение концентрации фибриногена. В контрольной группе содержание фибриногена составило  $3,4 \pm 0,21$  г/л, при наличии или отсутствии транзиторной гипергликемии в период обострения ХП  $3,1 \pm 0,22$  г/л ( $P > 0,05$ ), при развитии НТГ или СД  $2,2 \pm 0,1$  г/л ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1**

Показатели прокоагулянтного и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза в период обострения с учетом наличия и отсутствия признаков СД после наступления ремиссии

Анализируемые показатели	Контроль <i>n</i> = 24	Группы обследованных	
		отсутствие или транзиторная гипергликемия в период обострения <i>n</i> = 96	НТГ или СД в последующей ремиссии <i>n</i> = 32
Время свертывания (с)	$6,0 \pm 2,3$	$5,11 \pm 1,2$	$3,61 \pm 1,7^*$
Протромбиновое время (с)	$21,8 \pm 0,6$	$20,4 \pm 1,2$	$16,8 \pm 1,1^*$
Фибриноген (г/л)	$3,4 \pm 0,21$	$3,1 \pm 0,22$	$2,2 \pm 0,1^*$
Тромбиновое время (с)	$16,1 \pm 0,4$	$19,2 \pm 2,8$	$17,1 \pm 1,2$
РФМК (мг/100 мл)	$3,8 \pm 0,2$	$3,67 \pm 1,2$	$4,0 \pm 0,31$
АТ III	$16,1 \pm 0,3$	$15,3 \pm 0,2$	$13,8 \pm 0,1^*$

Примечание. \* – достоверность различий с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Тромбиновое время в анализируемых группах существенно не различалось. Его величина в группе контроля составила  $16,1 \pm 0,4$  с, при наличии или отсутствии транзиторной гипергликемии в период обострения ХП  $19,2 \pm 2,8$  с ( $p > 0,05$ ), развитии СД или НТГ в ремиссии  $17,1 \pm 1,2$  с ( $p > 0,05$ ).

Изменения концентрации РФМК в выделенных группах и по сравнению с нормой не различались. В контроле этот показатель составил  $3,8 \pm 0,2$  мг/100 мл, при развитии СД  $4,0 \pm 0,3$  мг/100 мл.

Суммируя изложенные выше данные, можно сделать заключение, что снижение прокоагулянтной способности венозной крови в значительной мере ассоциировано с риском развития НТГ или СД у больных ХП после очередного обострения заболевания. При развитии СД степень снижения уровня фибриногена и времени свертываемости по сравнению с нормой достигало 36–40%.

При исследовании соотношений между антикоагулянтной активностью крови в период обострения ХП и состоянием углеводного обмена после его окончания установ-

лено, что по мере снижения уровня АТIII в период обострения ХП наблюдается явная тенденция к более глубоким нарушениям углеводного обмена. В контрольной группе величина АТIII составила  $16,1 \pm 0,3$  с, при отсутствии или наличии транзиторной гипогликемии  $15,3 \pm 0,2$  с ( $p > 0,05$ ). В то же время, если после окончания атаки ХП развилось НТГ или СД, уровень АТIII снижался до  $13,8 \pm 0,1$  с ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении показателей фибринолитической активности крови в период рецидива заболевания у больных ХП с состоянием углеводного обмена после окончания обострения были получены результаты, представленные в табл. 2. Анализ представленных в таблице данных показывает, что состояние фибринолитической активности крови у больных ХП в определенной мере отражает как риск развития НТГ, так и СД.

Наиболее ярко эта тенденция прослеживается по показателям суммарной фибринолитической активности крови и антиплазминовой активности. В группе контроля суммарная фибринолитическая способность крови составила  $54,3 \pm 1,8$  мм;

у больных с отсутствием или наличием транзиторной гипергликемии  $60,4 \pm 2,7$  мм ( $p > 0,05$ ). При диагностировании после

окончания обострения у больных ХП НТГ или СД СФА была равной  $76,2 \pm 3,1$  мм ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

Показатели фибринолитической активности крови в период обострения ХП с учетом наличия и отсутствия признаков СД после наступления ремиссии

Анализируемые показатели	Контроль $n = 24$	Группы обследованных	
		отсутствие или транзиторная гипергликемия в период обострения $n = 46$	НТГ или СД в последующей ремиссии $n = 32$
Суммарная фибринолитическая способность (СФА) (мм)	$54,3 \pm 1,8$	$60,4 \pm 2,7$	$76,2 \pm 3,1^*$
Плазминовая активность (ПА) (мм)	$37,6 \pm 2,2$	$41,7 \pm 2,2$	$42,6 \pm 2,2$
Активность активаторов пламиногена (ААП) (мм)	$19,2 \pm 1,1$	$16,9 \pm 1,6$	$18,9 \pm 1,4$
Антиплазминовая активность (АПА) (мм)	$246,4 \pm 6,1$	$256,6 \pm 4,9$	$284,6 \pm 4,6^*$

Примечание. \* – достоверность различий с группой контроля ( $p < 0,05$ ).

Плазминовая активность крови в период обострения ХП оказалась сопоставима в группах больных с наличием и отсутствием транзиторной гипогликемии, а также с показателями у пациентов с развитием НТГ или СД после окончания рецидива. Аналогичные результаты обнаруживались со стороны активности активаторов пламиногена.

Антиплазминовая активность по мере повышения риска развития нарушений углеводного обмена у больных ХП после очередного обострения имела следующую тенденцию. В группе контроля показатель антиплазминовой активности составил  $246,4 \pm 6,1$  мм, при отсутствии или наличии транзиторной гипогликемии  $256,6 \pm 4,9$  мм. В тех случаях, когда после окончания рецидива ХП у больных диагностировалось НТГ или СД АПА повышалась до  $284,6 \pm 4,6$  мм ( $p < 0,05$ ).

### Выводы

1. Среди показателей прокоагулянтно-го и антикоагулянтного звеньев системы гемостаза с риском развития СД или НТГ после очередного обострения ХП в значительной мере ассоциированы снижение времени свертывания крови, протромбинового времени, уровня фибриногена и АТIII на 30–40%.

2. Повышение суммарной фибринолитической способности крови и ее антиплазминовой активности в период очередного рецидива у больных ХП в значительной

мере определяет риск развития СД или ИНГ после его окончания.

### Список литературы

1. Баркаган З.С. Диагностика и контролируемая терапия гемостаза / З.С. Баркаган, А.П. Момот. – М.: Ньюдиамед, 2001. – 284 с.
2. Буклис Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия / Э.Р. Буклис, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №6. – С. 17–20.
3. Васильев Ю.В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение больных // Лечащий врач. – 2004. – №2. – С. 10–13.
4. Георгиева С.А. Инсулин, свертывание крови, фибринолиз / С.А. Георгиева, В.М. Головченко, Д.М. Пучиньян. – Саратов: Изд-во СГУ, 1983. – 205 с.
5. Заболотских И.Б. Диагностика и коррекция расстройств системы гемостаза: руководство для врачей / И.Б. Заболотских, С.В. Синьков, С.А. Шапошников. – М.: Практическая медицина, 2008. – 333 с.
6. Isla A.M. Chronic pancreatitis // Hosp. Med. – 2000. – Vol. 61, №6. – P. 386–389.
7. Local activation of blood coagulation in pancreatic tissue in chronic pancreatitis / M.Z. Wojtukiewicz, Z. Piotrowski, M. Rucinska, L. Zimnoch et al. // Pol. Merkuriusz Lek. – 1998. – Vol. 5, №26. – P. 63–65.
7. Overexpression of platelet-derived growth factor (PDGF) B chain and type beta PDGF receptor in human chronic pancreatitis / M. Ebert, H.U. Kasper, S. Hernberg et al. // Dig. Dis. Sci. – 1998. – Vol. 43, №3. – P. 567–574.

### Рецензент –

Сергеева-Кондраченко М.Ю., д.м.н., профессор кафедры терапии, ОВП, эндокринологии и гастроэнтерологии ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития РФ, г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 26.12.2011.