

## Влияние лазеротерапии на функциональное состояние тромбоцитов и систему фибринолиза у больных хроническим панкреатитом

Г. Р. Юлдашева, Ф. И. Хамрабаева, А. А. Хаджиметов

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан

Хронический панкреатит представляет собой неоднородную группу заболеваний и характеризуется воспалительными изменениями в ткани поджелудочной железы, приводящими к прогрессирующему фиброзу, стриктуре протоков, атрофии ацинусов и нередко островкового аппарата с развитием в большинстве случаев панкреатической недостаточности [2].

Хронический панкреатит имеет высокую распространенность, поражая до 5% населения. Пациенты, страдающие данным заболеванием, имеют весьма высокий риск развития аденокарциномы поджелудочной железы, при этом заболеваемость раком поджелудочной железы неуклонно растет [3]. Принципиально важное значение для клинической практики имеет оценка экзокринной недостаточности поджелудочной железы, прогрессирование которой тесно связано с нарушенным пищеварением. Синдром внешнесекреторной недостаточности является гетерогенным. Механизмы его развития обусловлены как абсолютной (первичной) панкреатической недостаточностью, связанной с уменьшением выработки ферментов органом, так и относительной (вторичной) панкреатической недостаточностью вследствие нарушения их активации или разрушения (за счет изменения рН в тонкой кишке, нарушений гастроинтестинальной моторики, избыточного бактериального роста и т. д.).

Следует отметить, что в ряде случаев вторичная панкреатическая недостаточность может развиваться при сохранной экзокринной функции поджелудочной железы и быть обусловлена погрешностью в диете: приемом избыточного количества жирной, жареной, острой пищи, алкоголя, или же возникать на фоне имеющейся внешнесекреторной недостаточности, значительно усугубляя ее.

С клинических и социальных позиций необходимо учитывать прогрессивный характер данного страдания, его крайне негативное влияние на качество жизни больных. Известно, что в большинстве случаев хронический панкреатит имеет прогресси-

рующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, стойкой персистенцией болей, когда больным необходимо строгое, зачастую пожизненное соблюдение диеты и постоянное медикаментозное лечение.

Значительная роль в развитии хронического панкреатита принадлежит системным микроциркуляторным расстройствам, развитию ишемии тканей, повышенной проницаемости клеточных мембран. Одним из основных факторов, которые могут нарушить процессы микроциркуляции, является гиперактивность тромбоцитов, являющихся связующим звеном тромбоцитарно-сосудистого, коагуляционного и фибринолитических механизмов гемостаза [1]. Адгезия и агрегация тромбоцитов, выход в кровяное русло биологически активных веществ, а также избыточный фибринолиз, обусловленный дефицитом активирующего тромбином ингибитора фибринолиза, способствуют появлению геморрагического синдрома.

Малочисленные и достаточно противоречивые клинические данные свидетельствуют об отсутствии обоснованных и утвержденных алгоритмов диагностики и лечения хронического панкреатита и особенно использования немедикаментозной терапии с учетом региональных особенностей Узбекистана. Данные литературы, касающиеся агрегационной способности тромбоцитов и изменений в системе фибринолиза у больных хроническим панкреатитом под воздействием немедикаментозной терапии, практически отсутствуют.

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования явилась оценка функционального состояния тромбоцитов и системы фибринолиза у больных хроническим панкреатитом под влиянием лазеротерапии.

### Материалы и методы

Всего было обследовано 85 больных хроническим панкреатитом (78 женщин и 7 мужчин) в возрасте от 36 до 77 лет (средний возраст  $52,3 \pm 3,8$  года) с продолжительностью заболевания от 1 года до 28 лет. Среди причин развития хронического панкреатита были патология желчного пузыря и желчных путей (76% пациентов), негативное воздействие алкоголя (6,1%), идиопатический фактор (17,9%). Всем больным на фоне проводимой консервативной медикаментозной терапии

Информация для контакта: Юлдашева Гульчехра Рустамовна – аспирант каф. гастроэнтерологии и физиотерапии ТашИУВ, e-mail:tolipov2011@mail.ru; Хамрабаева Феруза Ибрагимовна – зав. каф. гастроэнтерологии и физиотерапии ТашИУВ, д-р мед. наук, проф., e-mail:kh.feruza@yandex.ru; Хаджиметов Абдугаффар Ахатович – зав. каф. биологической и биологической химии ТашМА, д-р биол. наук, проф.

**Агрегационные свойства тромбоцитов и регуляторы фибринолиза у больных хроническим панкреатитом под воздействием лазеротерапии**

Показатель	Здоровые лица (n = 15)	Больные хроническим панкреатитом (n = 85)	
		до лечения	после лечения
Сумма активных форм тромбоцитов, %	12,4 ± 0,2	26,3 ± 0,5*	16,4 ± 0,4**
Количество тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, %	6,4 ± 0,2	12,3 ± 0,2*	8,3 ± 1,0**
Степень агрегации, %	35,83 ± 1,77	71,26 ± 6,33*	48,78 ± 2,83**
Гемолизатагрегационный тест (2-го разведения), с	13,8 ± 0,6	8,0 ± 0,3*	10,7 ± 0,3**
Гемолизатагрегационный тест (6-го разведения), с	32,8 ± 2,0	21,3 ± 0,7*	27,7 ± 1,1**
Агрегация тромбоцитов к стимуляции АДФ 1 · 10 <sup>3</sup> м, %	58,1 ± 1,6	70,1 ± 2,4*	60,8 ± 1,4**
ИАП, нг/мл	22,40 ± 1,89	42,90 ± 5,11*	27,45 ± 3,02**
ТАП, нг/мл	13,56 ± 0,53	41,40 ± 4,01*	18,64 ± 0,51**
Активность тканевого активатора плазминогена, ед/мл	1,03 ± 0,11	2,44 ± 0,32*	1,01 ± 0,23
Индекс ИАП/ТАП, отн. ед.	1,58 ± 0,12	1,04 ± 0,10*	1,52 ± 0,30

Примечание. \* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами; \*\* – достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с соответствующими показателями до лечения.

назначали лазеротерапию. С этой целью осуществляли воздействие гелий-неоновыми лазерами (ЛГ-75 или ОКГ-12) с длиной волны излучения 0,63 мкм при плотности потока мощности 0,15–0,3 мВт/см<sup>2</sup> в течение 2–3 мин ежедневно. Курс лечения состоял из 10 процедур.

Диагноз хронического панкреатита устанавливали на основании характерного болевого синдрома, признаков недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы, лабораторных и инструментальных исследований. Подсчет количества тромбоцитов и определение степени агрегации, индуцированной адреналином в дозе 5 мкг/мл, проводили с помощью агрегометра «Payton» (Канада). Гемолизатагрегационный тест выполняли по методике, предложенной З. С. Баркаган (1989).

Концентрацию тканевого активатора плазминогена, уровень ингибитора активатора плазминогена в плазме крови определяли с помощью систем иммуноферментного анализа наборами «БиоХимМак» (Россия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями. Вычисляли соотношения плазменного содержания ИАП (ингибитор активатора плазминогена) и ТАП (тканевый активатор плазминогена). Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У обследуемых лиц с хроническим панкреатитом до начала лечения отмечено достоверное повышение количества тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, достигавшие  $12,3 \pm 0,2\%$ , что практически вдвое превышало соответствующие показатели у здоровых лиц (см. таблицу). При этом показатель степени агрегации также был достоверно повышен, составляя в среднем по группе  $71,26 \pm 6,33\%$ , что превышало значения нормы в 2 раза ( $p < 0,05$ ) и указывало на высокую функциональную активность тромбоцитов, вовлеченных во внутрисосудистое свертывание крови. Естественно, что появление в кровотоке большого

высокого количества тромбоцитарных агрегантов существенно усугубляет гемореологические расстройства. Немаловажное значение наряду с тромбоцитарными агрегантами имеют эритроцитарные агрегаты, которые высвобождают в кровотоке АДФ. Последний является индуктором обратимой агрегации тромбоцитов и используется для оценки агрегационной активности кровяных пластинок, именуемой как гемолизатагрегационный тест.

Анализ полученных результатов свидетельствовал о сокращении времени гемолизатагрегационного теста (2-е разведение) на 42%. Полученные результаты подтверждают гиперактивность тромбоцитов относительно индуктора АДФ в эритроцитном гемолизате у больных хроническим панкреатитом. Для подтверждения данной версии нами с помощью агрегометра было изучено влияние химически чистого АДФ на агрегационную активность тромбоцитов. Результаты исследования указывают на повышение на 21% ( $p < 0,05$ ) количества агрегированных тромбоцитов у обследуемых лиц.

Массивное повреждение эндотелия сосудов протеазами и липазами при хроническом панкреатите и последующая гиперактивность тромбоцитов не только являются одной из причин нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, но также ведут к активации внутреннего пути образования протромбиназы и фибринолитического звена системы свертывания крови.

Избыточный фибринолиз, обусловленный в том числе дефицитом активируемого тромбином ингибитора фибринолиза, способствует появлению кожно-слизистых геморрагий при хроническом панкреатите. Плазмин, образующийся с участием тканевого активатора плазминогена, активирует металлопротеиназы, вызывая деградацию коллагена. Выработываемый эндотелиальными клетками ингибитор активатора плазминогена ограничивает влияние плазмينا. В этом контексте изменения в

системе фибринолиза при хроническом панкреатите могут рассматриваться как индикатор прогрессирования и формирования различных осложнений.

Включение в арсенал комплексной терапии лазерного излучения привело к увеличению (в 2 раза) синтеза эндотелиоцитами ингибитора активатора плазминогена. Следует отметить, что у данной группы больных уровень тканевого активатора плазминогена также превысил показатели у здоровых лиц практически в 3 раза и был равен  $41,4 \pm 4,0$  нг/мл против  $13,6 \pm 0,5$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Схожая динамика отмечена и в отношении активности тканевого активатора плазминогена, где его уровень превысил исходные показатели в 2,4 раза ( $p < 0,05$ ). Следовательно, применение лазеротерапии с целью коррекции вышеуказанных патологических состояний является профилактикой гиперреактивности тромбоцитов на фоне дисфункции эндотелиоцитов и активации фибринолиза.

Рядом исследований (Deanfield G., 2007) показано, что снижение соотношения ингибитора и активатора плазминогена (ИАП/ТАП) часто наблюдается при осложнении заболеваний геморрагиями, что связано с дисфункцией эндотелия. В наших исследованиях гиперфибринолиз с высоким уровнем тканевого активатора плазминогена может быть одной из причин геморрагических осложнений у больных хроническим панкреатитом [4].

Таким образом, у больных хроническим панкреатитом выявлена активация тромбоцитарного звена системы гемостаза. После выполнения курса лазеротерапии происходило достоверное улучшение большинства нарушенных показателей гемостаза. В связи с этим использование данного метода с целью коррекции вышеуказанных расстройств является профилактикой гиперреактивности тромбоцитов на фоне дисфункции эндотелиоцитов и активации фибринолиза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика – контролируемая терапия нарушений гемостаза. – 2-е изд. – М., 2001.
2. Губергриц Н. Б. Лечение панкреатитов ферментными препаратами в гастроэнтерологии. – М., 2003.
3. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. – М., 2005.
4. Deanfield G. E. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.

Поступила 06.11.11

#### РЕЗЮМЕ

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, система гемостаза, гиперреактивность тромбоцитов, лазеротерапия

Проведено обследование 85 больных хроническим панкреатитом в возрасте от 36 до 77 лет. Всем больным на фоне консервативной терапии назначали лазеротерапию (длина волны 0,63 мкм), воздействуя лазерным излучением при плотности потока мощности 0,15–0,3 мВт/см<sup>2</sup> и экспозиции 2–3 мин, ежедневно, на курс лечения 10 процедур. С помощью иммуноферментного анализа определялись концентрация и активность тканевого активатора плазминогена, уровень ингибитора активатора плазминогена в плазме крови.

Полученные результаты показали увеличение суммы активированных форм тромбоцитов и количества тромбоцитов, вовлеченных в агрегацию (степень агрегации у больных  $72,4 \pm 2,3\%$ ), что указывало на инициацию внутрисосудистой активации тромбоцитов.

THE INFLUENCE OF LASER THERAPY ON THE FUNCTIONAL STATE OF PLATELETS AND THE FIBRINOLYTIC SYSTEM IN THE PATIENTS PRESENTING WITH CHRONIC PANCREATITIS

Yuldasheva G.R., Khamrabaeva F.I., Khadzhimetov A.A.

Tashkent Institute of Advanced Medical Training; Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan

**Key words:** chronic pancreatitis, hemostasis, laser therapy, platelet hyperactivity

A total of 85 patients at the age from 36 to 77 years presenting with chronic pancreatitis were available for the examination. In all of them, conservative therapy was supplemented by a course laser therapy (10 sessions of irradiation at a wavelength of 0.63 mcm and power flux density 0.15-0.3 mW/cm<sup>2</sup> for 2-3 minutes daily). An immunoassay was used to determine the plasma level and activity of tissue plasminogen activator and concentration of its inhibitor. It was shown that both the sum of activated forms of platelets and the number of platelets undergoing aggregation (relative percent of aggregation being  $72.4 \pm 2.3\%$ ) increased in the examined patients which may suggest initiation of intravascular activation of platelets.