

## ВПЛИВ ГЛІКЕМІЧНОГО СТАТУСУ ПОСТТРАВДАЛИХ З УШКОДЖЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА РОЗВИТОК ПОСТТРАВМАТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ<sup>1</sup>

Горбенко К. В.

*Харківський національний медичний університет  
gorbenkokostya@mail.ru*

Травма підшлункової залози залишається актуальною медико-соціальною проблемою, що обумовлено не лише світовою тенденцією до зростання транспортного і побутового травматизму та воєнних конфліктів, але й труднощами лікування постраждалих, великою кількістю ускладнень і високою летальністю [1].

Інвалідизація внаслідок травм підшлункової залози досягає 45–50 % та, перш за все, обумовлена супутніми ушкодженнями печінки та дванадцятипалої кишки. Загальна летальність при травматичних пошкодженнях залози становить 20–25 %, причому 16 % хворих помирають у період до 48 годин з моменту надходження до стаціонару від шоку та крововтрати. Основною причиною смерті хворих у віддаленому періоді є посттравматичний панкреатит, сепсис та супутня органна недостатність [2].

Одним із проявів гіперметаболічної реакції на стрес за умов травми є підвищення концентрація рівня глюкози в крові, що може виступати не лише діагностичним мар-

кером, але й причиною зростання посттравматичних ускладнень та смертності постраждалих [3].

Етіологія гіперглікемії у пацієнтів з травмою є багатофакторною, але, насамперед, вона може бути результатом активації симпатико-адреналової системи за участю гіпоталамуса та гіпофіза. Реакція на стрес у постраждалих супроводжується підвищенням рівня катехоламінів і глюкокортикоїдів в плазмі крові, що, в свою чергу, спричиняє розвиток гіперглікемії [4]. Крім того, зростання секреції глюкагону на початкових етапах стає одним із основних чинників активації глюконеогенезу та глікогенолізу в печінці [5]. Надалі, незважаючи на підвищення рівня інсуліну в крові, що зберігається тривалий час, стресова гіперглікемія (понад 3 тижні) більшою мірою обумовлена інсулінорезистентністю [4]. Вважають, що після травматичних оперативних втручань найбільш істотне значення в запуску стресової гіперглікемії мають прозапальні цитокіни [6].

<sup>1</sup> Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України» «Розробка сучасних методів хірургічного лікування і профілактики ускладнень захворювань і травм органів грудної клітини і черевної порожнини» (державний реєстраційний № 0105U000897) та дисертаційної роботи автора статті на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Ушкодження підшлункової залози та їх корекція в комплексі хірургічного лікування хворих з політравмою».

Установою, що фінансує дослідження, є НАМН України.

Автор гарантує відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автор гарантує відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Незважаючи на те, що підвищення рівня глюкози в крові є одним із компенсаторних механізмів відповіді організму на стрес, воно одночасно виступає як чинник, що індукує розвиток таких побічних ефектів, як патологічна імунна реакція, підвищений ризик інфекції, гемодинамічні порушення [7].

Метою роботи, результати якої подано в статті, було визначення ролі гіперглікемії та інсулінорезистентності в розвитку панкреатиту у хворих із ушкодженнями підшлункової залози на початкових етапах травматичної хвороби.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано на базі відділення політравми та анестезіології для хворих з поєднаною травмою Харківської міської клінічної лікарні швидкої і невідкладної медичної допомоги ім. А.І. Мещанінова. Проаналізовано 100 випадків травм підшлункової залози за період з 2002 по 2012 рік. Основними критеріями для включення в дослідження була наявність травми підшлункової залози, верифікована під час оперативного втручання. Умовами відбору пацієнтів для дослідження була відсутність в анамнезі хронічної патології панкреато-дуодено-біліарної зони, хвороб крові, обтяженої спадковості, захворювань серцево-судинної системи у стадії декомпенсації, цукрового діабету, алкоголізму.

Проведені дослідження відповідали стандартам комісії з біоетики Харківського національного медичного університету, розробленим відповідно до положень Гельсінської декларації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини», а також до стандартних положень з питань етики МОЗ України (№ 690 від 23.09.2009 р.).

Серед 100 обстежених у 60 було діа-

гностовано посттравматичний панкреатит. Зразки крові для дослідження відбирали на 1, 3, 5, 7, 9, 14 та 21-у добу післяопераційного періоду. Рівень глюкози в крові визначали за допомогою глюкозного аналізатора «Ексан-Г» (Україна). Концентрацію ендogenous інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням тест-систем фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Коефіцієнт інсулінорезистентності розраховували за методом НОМА (Homeostatic Model Assessment) [8]. Для оцінки важкості травми використовували шкалу ISS (Injury Severity Score) [9].

Статистичний аналіз отриманих даних здійснено методами варіаційної статистики за допомогою стандартних пакетів програм Exel (версія 7) та Biostat. Характер розподілу ознак у виборці визначали з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Дані представлено як середнє арифметичне значення та його статистична похибка ( $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ ). Порівняння двох груп з нормальним розподілом здійснювали із застосуванням параметричного класичного t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок. Розходження вважали статистично значущим при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що розвиток панкреатиту у постраждалих із ушкодженням підшлункової залози не залежить від важкості травми, оскільки не знайдено суттєвої різниці в індексі ISS, який складав  $24,55 \pm 0,82$  в групі без панкреатиту та  $26,58 \pm 0,95$  у пацієнтів з панкреатитом ( $p > 0,05$ ).

При проведенні аналізу базальної глікемії було визначено її суттєве підвищення (від 7,3 до 10,4 ммоль/л) у постраждалих

із посттравматичним панкреатитом в перші 5 діб після надходження до стаціонару (табл. 1).

Протягом другого тижня лікування у даній групі хворих спостерігалось поступове зниження гіперглікемії та нормалізація концентрації глюкози в крові лише на 14 добу. При цьому абсолютні показники глікемії у постраждалих з панкреатитом зберігалися значуще вищими у порівнянні з показника-

ми, що відмічались у постраждалих з травмою підшлункової залози без розвитку даного ускладнення протягом трьох тижнів спостереження (див. табл. 1).

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших досліджень, які свідчать про те, що підвищення рівня глюкози в плазмі крові у перші дві доби після травми  $> 8,0$  ммоль/л є прогностичним критерієм зростання ризику ускладнень та летальності у постраждалих із тяжкими поєднаними ушкодженнями [10]. Оскільки підвищення глікемії може бути наслідком як зниження секреції інсуліну, так і зменшення чутливості тканин до дії інсуліну за умов стресу, ми вважали за доцільне дослідження динаміки інсулінемії у хворих з травмою підшлункової залози. Слід зазначити, що дані літератури про зміну функціональної активності інкреторного апарату підшлункової залози при травматичній хворобі досить обмежені і суперечливі та переважно стосуються лише гострого періоду. Відомо, що екзокринні та ендокринні клітини підшлункової залози суворо контролюються як ендокринними, так і гастроінтестинальними системами, які складають декілька регуляторних шляхів: ентеро-екзокринний, ентеро-ендокринний та ендо-екзокринний. Вищезазначені регуляторні ланки можуть бути легко порушеними внаслідок запальних процесів, зокрема за умов посттравматичного панкреатиту,

та навіть спричинити розвиток панкреатичного діабету [11]. Вважають, що важливу роль у розвитку вторинної інсулінової недостатності відіграє інсулінорезистентність, яка не лише погіршує секреторну функцію панкреатичних  $\beta$ -клітин, але й сприяє посиленню прозапального стану в підшлунковій залозі [12].

Аналіз рівня ендогенного інсуліну виявив його підвищення майже на 50% ( $p < 0,05$ ) у хворих з панкреатитом порівняно до постраждалих без панкреатиту, яке зберігалось з першої по 21 добу госпіталізації (табл. 2).

Виявлена базальна гіперглікемія на тлі підвищеного рівня інсулінемії може свідчити про розвиток інсулінорезистентного стану у хворих з ушкодженням підшлункової залози, ускладненого панкреатитом. Підтвердженням цьому стали результати оцінки виразності інсулінорезистентності за допомогою коефіцієнта НОМА, які показали, що даний показник у хворих з панкреатитом в перші три доби збільшується майже вдвічі у порівнянні з групою хворих без панкреатиту (табл. 3).

Слід зазначити, що інсулінорезистентність за наявності панкреатиту зберігалась до 21-ї доби лікування, хоча і зменшувалась майже вдвічі відносно першої доби ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів без панкреатиту індекс інсулінорезистентності був підвищеним

Т а б л и ц я 1

## Динаміка базальної глікемії у потерпілих з травмою підшлункової залози

Доба дослідження	Глюкоза, ммоль/л	
	відсутність панкреатиту (n = 40)	панкреатит (n = 60)
1	7,52 ± 0,13	10,38 ± 0,27*
3	6,91 ± 0,16	9,26 ± 0,17*
5	6,13 ± 0,07	7,32 ± 0,34*
7	5,32 ± 0,07	6,43 ± 0,25*
9	5,12 ± 0,12	6,60 ± 0,43*
14	4,96 ± 0,12	5,86 ± 0,19*
21	4,89 ± 0,19	5,76 ± 0,24*

П р и м і т к а. \* — статистично значущі відмінності між групами ( $p < 0,05$ ).

тільки в перші п'ять діб після травми і нормалізувався на другий тиждень післяопераційного періоду (див. табл. 3).

Як відомо, інсулінорезистентність характеризується неспроможністю пригнічувати продукцію глюкози печінкою та зниженою утилізацією глюкози периферичними тканинами. За умов політравми підвищений рівень кортизолу та адреналіну призводить до зниження інсулінопосередкованого транспорту глюкози в клітини, а такі цитокіни, як онконекротичний фактор- $\alpha$  та інтерлейкін-1 пригнічують пострецепторний інсуліновий сигналінг [13].

Показано, що важкість стану постра-

ждалих асоційована з пропорційним ростом цитокінів та інсулінорезистентності. У свою чергу, гіперглікемія посилює продукцію цитокінів, процеси запалення та оксидативний стрес, що замикає порочне коло гіперглікемії. Розвиток інсулінорезистентності також призводить до активації катаболічних процесів, зокрема процесів ліполізу з надлишковим утворенням жирних кислот, які також порушують інсуліновий сигналінг та синтез глікогену [14]. Таким чином, інсулінорезистентний синдром, який виникає за умов стресового стану постраждалих з травмою, індукує такі чинники негативного впливу,

Т а б л и ц я 2

## Динаміка інсулінемії у потерпілих з травмою підшлункової залози

Доба дослідження	Інсулін, мкМО/мл	
	відсутність панкреатиту (n = 40)	панкреатит (n = 60)
1	14,35 ± 0,56	21,59 ± 0,75*
3	15,16 ± 0,71	23,09 ± 0,89*
5	13,9 ± 0,61	26,04 ± 1,22*
7	12,64 ± 0,91	23,53 ± 0,94*
9	12,5 ± 0,98	21,0 ± 0,94*
14	11,53 ± 0,67	21,66 ± 1,23*
21	12,69 ± 0,78	22,67 ± 0,71*

Примітка. Як у табл. 1.

Т а б л и ц я 3

## Динаміка інсулінорезистентності у потерпілих з травмою підшлункової залози

Доба дослідження	Коефіцієнт інсулінорезистентності (НОМА)	
	відсутність панкреатиту (n = 40)	панкреатит (n = 60)
1	4,83 ± 0,22	9,96 ± 0,46*
3	4,64 ± 0,26	9,59 ± 0,47*
5	3,79 ± 0,17	8,51 ± 0,64*
7	3,0 ± 0,23	6,81 ± 0,49*
9	2,62 ± 0,21	5,98 ± 0,48*
14	1,93 ± 0,22	5,41 ± 0,35*
21	1,12 ± 0,24	4,21 ± 0,38*

Примітка. Як у табл. 1.

як глюкотоксичність, ліпотоксичність та запалення.

Дослідження останніх років свідчать на користь важливої ролі інсулінорезистентності в посиленні процесів запалення, зокрема за умов панкреатиту. Молекулярний механізм інсулінорезистентності полягає у блокуванні фосфоінозитол-3 кіназного (метаболічного) шляху інсулінового сигналіngu при збереженні мітоген-активованого протеїнкіназного шляху. Останній, як відомо, активує цілу низку генів, що визначають інтенсивність запальних реакцій, та спричиняє подальше посилення інсулінорезистентності [14]. В свою чергу, компенсаторна гіперінсулінемія за умов інсулінорезистентності є одним із головних індукторів запальних реакцій та патогенетичною основою для прогресування обумовлених ними захворювань. Окрім того, гіперглікемія у поєднанні

з інсулінорезистентністю може спричинити додатковий деструктивний вплив за умов політравми, сприяючи збільшенню органної дисфункції за допомогою декількох механізмів: зниження кисневого транспорту і порушення водно-електролітного гомеостазу через стимуляцію діурезу та додаткових втрат рідини; стимуляції катаболізму структурних білків через нестачу надходження глюкози до клітини; глікозилування білкових молекул і зниження їх функціональної активності; гіперактивації системи коагуляції; індукції апоптозу; погіршення функції нейтрофілів [15].

Таким чином, гіперглікемія в сполученні з інсулінорезистентністю може індукувати основні патогенетичні ланки посттравматичних ускладнень, зокрема гострого панкреатиту у хворих із ушкодженнями підшлункової залози.

## ВИСНОВКИ

1. Підвищення рівня глюкози в плазмі крові у перші три доби після травми понад 8,0 ммоль/л є прогностичним критерієм зростання ризику посттравматичного панкреатиту у постраждалих із ушкодженнями підшлункової залози.
2. Поєднання гіперглікемії з інсулінорезистентністю на початкових етапах травматичної хвороби є не лише діагностичним маркером, але й додатковим чинником ризику розвитку гострого панкреатиту при травмі підшлункової залози.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Debi U, Kaur R, Kishor K, et al. *Wld J Gastroenterol* 2013; 19(47): 9003-9011.
2. Bochicchio GV, Scalea TM. *Adv Surg* 2008; 42(261):75.
3. Bojko VV, Kononenko MG. *Zakryta travma zhyvota, Harkiv*, 2008:528 p.
4. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. *Lancet* 2009; 373(9677): 1798-1807.
5. Sperry JL, Frankel HL, Vanek SL, et al. *J Trauma* 2007; 63(3):487-94.
6. Krinsley JS. *Crit Care Med* 2008; 36:3008-3013.
7. Wahl WL, Taddonio M, Maggio PM, et al. *J Trauma* 2008; 65(1):42-7.
8. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28(4):412-419.
9. Baker SP, O'Neill B, Haddon WJr, Long WB. *Lippincott Williams & Wilkins* 1974; 14(3):187-19.
10. Nalapko JuI, Jegorov OO. *Medicina Neotlozhnyh Sostojanij* 2013; 6(53):134-136.
11. Niebisz-Cieślak AB, Karnafel W. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2010; 120:7-8.
12. Zauner A, Nimmerrichter P, Anderwald C, et al. *Metabolism* 2007; 56:1-5.
13. He J, Usui I, Ishizuka K, et al. *Mol Endocrinol* 2006; 20:114-24.
14. DeFronzo RA. *Diabetologia* 2010; 53:1270-1287.
15. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, et al. *Am Surg* 2008; 74:679-85.

## ВПЛИВ ГЛІКЕМІЧНОГО СТАТУСУ ПОСТТРАВДАЛИХ З УШКОДЖЕННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА РОЗВИТОК ПОСТТРАВМАТИЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

Горбенко К. В.

*Харківський національний медичний університет  
gorbenkokostya@mail.ru*

Проаналізовано результати лікування 100 пацієнтів з ушкодженням підшлункової залози. Визначена динамічна характеристика глікемії та інсулінорезистентності у потерпілих за наявності або відсутності посттравматичного панкреатиту. Доведено, що гіперглікемія та інсулінорезистентність на початкових етапах травматичної хвороби є не лише діагностичним маркером, але й додатковими чинниками ризику розвитку посттравматичного панкреатиту у постраждалих із ушкодженням підшлункової залози.

**К л ю ч о в і с л о в а:** травма підшлункової залози, панкреатит, гіперглікемія, інсулінорезистентність.

## ВЛИЯНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО СТАТУСА ПОСТТРАВДАВШИХ С ПОВРЕЖДЕНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА РАЗВИТИЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Горбенко К. В.

*Харьковский национальный медицинский университет  
gorbenkokostya@mail.ru*

Проанализированы результаты лечения 100 пациентов с повреждением поджелудочной железы. Определена динамическая характеристика гликемии и инсулинорезистентности у пациентов с наличием либо отсутствием посттравматического панкреатита. Доказано, что гипергликемия и инсулинорезистентность на начальных этапах травматической болезни являются не только диагностическими маркерами, но и дополнительными факторами риска развития посттравматического панкреатита у пострадавших с повреждением поджелудочной железы.

**К л ю ч е в ы е с л о в а:** травма поджелудочной железы, панкреатит, гипергликемия, инсулинорезистентность.

## THE INFLUENCE OF GLYCEMIC STATUS OF PATIENTS WITH TRAUMA OF THE PANCREAS ON THE DEVELOPMENT OF THE POSTTRAUMATIC PANCREATITIS

K. V. Gorbenko

*Kharkiv National Medical University  
gorbenkokostya@mail.ru*

It was analyzed the results of treatment of 100 patients with trauma of the pancreas. It was defined the dynamic characteristics of glycemia and insulin resistance in patients with post-traumatic pancreatitis or its absence. It was proved that hyperglycemia and insulin resistance in the early stages of traumatic disease are not only diagnostic markers, but also additional risk factors for development of post-traumatic pancreatitis in patients with trauma of the pancreas.

**K e y w o r d s:** trauma of the pancreas, pancreatitis, hyperglycemia, insulin resistance.