



А. І. Годлевський, С. І. Саволук,
Я. В. Томашевський, А. В. Томашевський

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ БІЛІАРНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНОЇ ПРОГРАМИ

Мета роботи — оцінити ефективність традиційних та оптимізованих лікувально-діагностичних технологій при гострому панкреатиті (ГП) біліарної етіології у хворих на цукровий діабет (ЦД).

Матеріали і методи. Проаналізовано результати лікування 122 хворих на ЦД, у яких виник ГП біліарної етіології. Досліджено вміст маркерів цитопатичної гіпоксії залежно від морфологічної форми ГП та ефективності оптимізованого і традиційного лікувального комплексу консервативної терапії.

Результати та обговорення. Гострий панкреатит біліарної етіології у хворих на ЦД супроводжується дисбалансом маркерів цитопатичної гіпоксії, ступінь тяжкості якого визначається морфологічними змінами в підшлунковій залозі: набрякова форма супроводжується зростанням рівня карбонільних груп на 30,7%, аденозиндезамінази — на 38,75% та зниженням вмісту аргініну на 18,05%, обмежений панкреонекроз — підвищенням рівня маркерів ендотеліальної дисфункції (нітратів та нітритів на 18,35%, гомоцистеїну на 52%), поширений панкреонекроз — зростанням вмісту маркерів стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантину і гіпоксантину) на 85,2%, субтотально-тотальний панкреонекроз — збільшенням рівня ферментів (ксантиноксидази та ксантиндегідрогенази) на 44,39%. Закономірність динаміки порушень вмісту маркерів цитопатичної гіпоксії дає змогу використовувати їх як предиктори функціональної недостатності печінки та поліорганної недостатності у хворих з некротичними формами ГП біліарної етіології на тлі ЦД.

Висновки. Методи традиційної терапії не ефективні щодо корекції порушень вмісту маркерів цитопатичної гіпоксії, ендотоксикозу та печінкової дисфункції. Запропонований комплекс консервативної терапії дає змогу здійснити ефективну та своєчасну їх корекцію: при набряковій формі — на 4-ту добу, при обмеженому панкреонекрозі — на 7-му добу, при поширеному — на 10-ту добу, при субтотально-тотальному — на 14-ту добу від початку консервативного лікування.

Ключові слова: гострий панкреатит біліарної етіології, цукровий діабет, цитопатична гіпоксія, печінкова дисфункція, ендотоксикоз, методи превентивної метаболічної корекції.

Неухильне зростання показників захворюваності на жовчнокам'яну хворобу у світі супроводжується збільшенням кількості її ускладнень як ізольованих, так і поєднаних, зокрема у вигляді гострого панкреатиту (ГП) біліарної етіології, що спонукає до розробки адекватної хірургічної концепції, яка має остаточно вирішити проблему поліпшення ранніх та віддалених результатів лікування цих хворих [9].

На нашу думку, розв'язання зазначеної проблеми полягає в реалізації таких стратегій: 1) визначення пріоритетності використання методів традиційної (лапаротомної) хірургії, технологій агресивного малоінвазивного (ендоскопічного, лапаро-

скопічного, діапевтичного) впливу та їх поєднання (асоційованого, доповненого) у конкретному випадку, тобто індивідуального підходу до вибору хірургічної тактики та методів її реалізації [11]; 2) опрацювання адекватних патологічному процесу в позапечінкових жовчних протоках та підшлунковій залозі технологій консервативного і періопераційного медикаментозного супроводу для корекції системних та регіонарних порушень системи гомеостазу; 3) розробка методів прогнозування органних (печінкова дисфункція і поліорганна недостатність), гнійно-септичних (панкреатичних, парапанкреатичних, інтра- й естраабдомінальних, ранових) та запальних (біліарних) ускладнень, що

дасть змогу стратифікувати ризик ускладненого перебігу та вжити оперативних і консервативних заходів для його запобігання [5, 7].

Вирішувати вказані завдання значно важче у разі поєднання ускладнень хірургічної патології (ГП), системної соматичної патології та притаманних їй ускладнень як ізольовано, так і в межах метаболічного синдрому, коли жовчнокам'яна хвороба поєднується з атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, ожирінням та цукровим діабетом (ЦД). Поєднання хірургічної патології та супутньої соматичної патології вже на початкових етапах лікування ГП біліарної етіології формує несприятливе преморбідне тло для розвитку як хірургічних, так і терапевтичних ускладнень на всіх етапах консервативної та періопераційної курації пацієнта з ГП, збільшуючи тяжкість та ступінь операційно-анестезіологічного ризику і потребуючи замість одномоментної радикальної санації позапечінкових жовчних протоків щадних етапних втручань [1, 12].

Таким чином, розвиток у хворих на ЦД (1 чи 2 типу) хірургічної патології (ГП біліарної етіології) створює ургентну клінічну ситуацію, оскільки ГП реалізується в умовах хронічної системної компрометації всіх органів та систем, а також преморбідного тла (діабетичні порушення мікроциркуляції, дисфункція печінки у вигляді жирової дистрофії або гепатозу, органні метаболічно-дистрофічні зміни — кардіопатія, нефропатія) [8], що вимагає змін при реалізації інтенсивної терапії внаслідок блокади мікроциркуляторного русла на тлі ангіопатії, утруднюючи доставку препаратів до органів-мішеней (підшлункова залоза) в умовах зростання ризику органних дисфункцій (печінка, нирки тощо) ізольованого або множинного характеру [3].

Високий операційно-анестезіологічний ризик потребує при курації ГП біліарної етіології у хворих на ЦД раннього використання малоінвазивних технологій (ендоскопічна біліарна декомпресія та санація, лапароскопічні втручання) для зменшення ризику післяопераційних гнійно-септичних та запальних біліарних ускладнень і профілактики біліарного шляху інфікування, який переважає у хворих на ГП [6, 10].

Нині тривають інтенсивна розробка та оцінка ефективності неінвазивних технологій і методів адресної медикаментозної доставки для профілактики поліорганних дисфункцій та септичних ускладнень. Вивчення так званих критичних процесів [2], зокрема маркерів цитопатичної гіпоксії, та опрацювання схем консервативної корекції його маркерів є актуальною проблемою хірургії, оскільки це дасть змогу встановити патогенетичні та патофізіологічні засади для прогнозування перебігу, проведення додаткової диференційної діагностики морфологічних форм ГП біліарної етіології, оптимальні способи лікування та профілактики органних і поліорганних ускладнень при ГП навіть в умовах ЦД [4].

Мета роботи — оцінити ефективність традиційних та оптимізованих лікувально-діагностичних технологій при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано результати комплексного лабораторного моніторингу 122 хворих на ЦД з ГП біліарної етіології. Дизайн дослідження: основна ($n = 64$) та ретроспективна ($n = 58$) групи хворих на ГП на тлі ЦД, група контролю (40 хворих на ГП без ЦД) і група порівняння (30 донорів-добровольців).

Вік хворих основної групи у середньому становив $(62,10 \pm 10,15)$ року. Жінок було 30 (46,9%), вік у середньому $(64,20 \pm 9,17)$ року, чоловіків — 34 (53,1%), вік у середньому $(60,30 \pm 10,86)$ року. У всіх пацієнтів основної групи ГП виник на тлі ЦД: 1 типу — у 14 (21,9%), 2 типу — у 50 (78,1%). У 55 (85,9%) випадків ЦД було верифіковано до госпіталізації в середньому у віці $(16,50 \pm 9,79)$ року, в решті випадків ЦД уперше виявлено після госпіталізації. Середня тривалість діабетичного анамнезу у хворих на ЦД 1 типу становила $(22,80 \pm 9,65)$ року, 2 типу — $(15,20 \pm 8,33)$ року, в середньому по групі — $(16,50 \pm 9,97)$ року. За формою тяжкості ЦД розподіл був таким: легка — у 3 (4%), середня — у 26 (41%), тяжка — у 35 (55%). Під час госпіталізації в стадії компенсації ЦД перебували 2 (3,2%) пацієнти, в стадії субкомпенсації — 39 (60,8%), у стадії декомпенсації — 23 (36,0%), зокрема 7 (10,9%) з кетоацидозом.

Із ускладнень ЦД виявлено нефропатію (80,9% випадків), ретинопатію (78,8%), полінейропатію (78,3%), енцефалопатію (53,0%), діабетичну ангіопатію судин нижніх кінцівок (24,0%), кардіоміопатію (5,2%), діабетичну гепатопатію (2,8%). Усі пацієнти основної групи мали супутні захворювання, які погіршували прогноз і ускладнювали перебіг основного захворювання: хвороби системи кровообігу (57,6%), сечостатевої системи (11,7%), органів травлення (6,1%), крові й кровотворних органів (4,1%), органів дихання (4,0%), атеросклероз магістральних судин (7,5%), варикозну хворобу нижніх кінцівок (5%) та ожиріння (4,0%).

Середній вік хворих ретроспективної групи — $(61,20 \pm 10,72)$ року. Жінок було 28 (48,3%), середній вік $(63,10 \pm 9,93)$ року, чоловіків — 30 (51,7%), середній вік $(59,10 \pm 11,45)$ року. У всіх пацієнтів ретроспективної групи ГП біліарної етіології виник на тлі ЦД: 1 типу — у 14 (23,8%), 2 типу — у 44 (76,2%). У 50 (86,2%) пацієнтів ЦД верифіковано до госпіталізації в середньому у віці $(16,80 \pm 9,45)$ року, в решті ЦД уперше виявлено лише після госпіталізації. Середня тривалість діабетичного анамнезу у хворих на ЦД 1 типу — $(20,90 \pm 10,65)$ року, на ЦД 2 типу — $(14,20 \pm 7,88)$ року, в середньому по групі — $(15,70 \pm 9,54)$ року. За формою тяжкості ЦД розподіл був таким: легка — у 4 (5%),

середня — у 21 (37 %), тяжка — у 33 (57 %). Під час госпіталізації в стадії компенсації ЦД перебували 3 (5,1 %) пацієнти, у стадії субкомпенсації — 35 (60,1 %), у стадії декомпенсації — 20 (34,8 %), зокрема 5 (8,6 %) з кетоацидозом.

З ускладнень ЦД виявлено нефропатію (79,8 % випадків), ретинопатію (72,4 %), полінейропатію (74,3 %), енцефалопатію (58,7 %), діабетичну ангіопатію судин нижніх кінцівок (28,0 %), кардіоміопатію (5,6 %), діабетичну гепатопатію (3,6 %). Усі пацієнти ретроспективної групи мали супутню патологію: хвороби системи кровообігу (57,0 %), сечостатевої системи (12,4 %), органів травлення (7,6 %), крові та кровотворних органів (4,0 %), органів дихання (4,6 %), атеросклероз магістральних судин (6,2 %), варикозну хворобу нижніх кінцівок (3 %), ожиріння (2,0 %), катаракту (3,2 %).

Середній вік хворих контрольної групи — $(58,60 \pm 8,82)$ року. Серед них переважали жінки — 29 (72 %). Інтерстиційний ГП виявлено у 10 пацієнтів, некротичний — у 30, відокремлений панкреонекроз — у 10, поширений — у 10, субтотально-тотальний — у 10.

Середній вік у групі порівняння — $(35,20 \pm 4,78)$ року. Жінок було 12 (40 %), середній вік $(34,60 \pm 5,18)$ року, чоловіків — 20 (60 %), середній вік $(35,30 \pm 4,75)$ року.

У хворих основної групи базову терапію ГП було доповнено методом захищеного транспорту медикаментозних чинників, насамперед антибактеріальних та гепатопротекторних засобів, шляхом системного та регіонарного впливу підготовлених ліпосом для створення високих концентрацій терапевтичних чинників у гепатопанкреатобіліарній зоні з метою профілактики біліарної транслокації, післяопераційного холангіту та виявів печінкової дисфункції (патент № 84479). Метод ґрунтується на використанні властивостей фосфатидилхоліну (ліпін), що є безальтернативним метаболічним субстратом для підтримки фізіологічної діяльності гепатоцитів, для транспорту в гепатобіліарну зону антибіотиків. Таким чином, вирішено проблему створення в печінці високих бактерицидних концентрацій антибактеріальних засобів, які виводяться з жовчю, сануючи біліарний тракт і забезпечуючи лікування та профілактику запальних ускладнень жовчних проток. Здійснюється адресний протективний вплив на паренхіму печінки для лікування та профілактики виявів печінкової дисфункції.

В основній групі консервативну протекцію печінкової діяльності впродовж консервативного та оперативного лікування хворих на ЦД з ГП було доповнено також впливом на критичні процеси в гепатоцитах (гіпоксія), — «Цитофлавін», «Ліпофлавіон», «Антраль», «Мексидол», проєкційним регіонарним фізіотерапевтичним впливом — магнітотерапія, дециметровхвильова терапія (ДМХ-терапія), внутрішньотканинний та інтраорганний електрофорез, системна озонотерапія та регіонарна холео-

зоноперфузія), методами еферентної детоксикації — ультрафіолетове внутрішньовенне опромінення крові, дискретний плазмаферез, ентеросорбція, холесорбція при біліарному дренажуванні (патенти № 85118, 85126, 87890, 87887).

Крім цього, на скомпрометовану ЦД функцію печінки у хворих на ГП основної групи впливали шляхом ранньої адекватної біліарної декомпресії та дренажування, переважно малоінвазивними технологіями (ендобіліарне стентування, папілотомія або папілосфінктеротомія з назобіліарним дренажем) без прямих втручань на підшлунковій залозі та клітковині заочеревинного простору, що дало змогу застосувати методи регіонарної санації (холангіосанація) та регіонарного лікувального впливу (крізьдренажна інтрабіліарна холеозоноперфузія), доповнені проєкційним фізіотерапевтичним впливом. Такий концептуальний підхід лежить в основі запропонованого нами способу діагностики вихідного ступеня та прогнозування ризику прогресування післяопераційної печінкової недостатності (патент № 84568). Цей спосіб можна використовувати не лише для діагностики, а й для динамічної оцінки ефективності післяопераційного лікування, котра передбачає визначення в протоковій жовчі під час оперативного втручання та в післяопераційний період із зовнішнього або назобіліарного дренажу та в порції С (печінкова жовч) під час виконання дуоденального зондування концентрації холестерину (норма — $(0,51 \pm 0,10)$ г/л), сумарних жовчних кислот (норма — $(4,65 \pm 0,32)$ г/л) з розрахунком діагностичного коефіцієнта (холестерин/жовчні кислоти, норма — $0,110 \pm 0,008$). При значенні коефіцієнта $0,090 \pm 0,005$ діагностують компенсовану (латентну) стадію гострої печінкової недостатності (ГПН), при $0,070 \pm 0,005$ — субкомпенсовану стадію, при $0,050 \pm 0,004$ — стадію декомпенсації печінкової функції (середній ступінь ГПН), при $0,030 \pm 0,004$ — термінальну стадію печінкової функції (тяжкий ступінь ГПН).

На аналогічному принципі ґрунтується спосіб післяопераційної діагностики ступеня ГПН (заявка № u201412527 від 21.11.2014 р.): визначення вмісту холестерину в крові (X_k) та в жовчі (X_j) (протокова, дренажна) та розрахунок діагностичного коефіцієнта елімінації (KE), за значеннями якого здійснюють стратифікацію ступеня тяжкості дисфункції печінки ($KE = X_k / (X_j \cdot 10)$), норма — 1,0): при $1,0 < KE < 1,5$ діагностують компенсований ступінь ГПН, латентну стадію печінкової дисфункції, при $1,5 < KE < 2,0$ — субкомпенсовану стадію печінкової дисфункції, легкий ступінь ГПН, при $2,0 < KE < 2,5$ — стадію декомпенсації печінкової функції, середній ступінь ГПН, при $2,5 < KE$ — термінальну стадію печінкової функції, тяжкий ступінь ГПН.

Ступінь цитопатичної гіпоксії для оцінки катаболічно-анаболічної спрямованості метаболізму визначали за вмістом карбонільних груп,

дефіцит незамінного метаболічного субстрату гепатоцитів, що є непрямом ознакою ступеня печінкової дисфункції, — за вмістом аргініну; ступінь мітохондріальної дисфункції гепатоцитів — за рівнем аденозиндезамінази, динаміку енергетичного дефіциту на клітинному та субклітинному рівні — за вмістом продуктів метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) та відповідальних за їх розщеплення ферментів (ксантинооксидаза, ксантиндегідрогеназа), ступінь ендотеліальної дисфункції — за рівнем метаболітів оксиду азоту (нітрати, нітрити) та гомоцистеїну.

На підставі результатів кількісного моніторингу сумарної концентрації нітратів та нітритів (NO_x) (норма — $(0,30 \pm 0,01)$ ммоль/л) у венозній крові нами запропоновано спосіб періопераційної діагностики ступеня та стадії ГПН (заявка № u201412528 від 21.11.2014 р.): при значенні $0,35\text{—}0,37$ ммоль/л діагностують компенсований ступінь ГПН, латентну стадію печінкової дисфункції, при значенні $0,44\text{—}0,46$ ммоль/л — субкомпенсовану стадію печінкової дисфункції, легкий ступінь ГПН, при значенні $0,58\text{—}0,61$ ммоль/л — стадію декомпенсації печінкової функції, середній ступінь ГПН; при значенні $0,67\text{—}0,7$ ммоль/л — термінальну стадію печінкової функції, тяжкий ступінь ГПН.

Синдром ендогенної токсемії у хворих на ЦД із ГП оцінювали за динамікою специфічних маркерів ендогенної токсемії (молекули середньої маси (МСМ), сорбційна здатність еритроцитарних мембран), лейкоцитозу та розрахункових індексів лейкоцитарної формули (лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа для стратифікації ступеня ендотоксикозу та непрямой оцінки тяжкості імунної дисфункції, модифіковані лейкоцитарні індекси інтоксикації), адаптивних інтегральних індексів (лейкоцитозу та ШОЕ — гематологічний показник інтоксикації Васильєва, значення загального білка та ЛПІ Кальф-Каліфа — індекс агресії, індекс імунотоксикозу (Новикова) — індекс співвідношення абсолютної кількості лімфоцитів до вмісту МСМ за довжини хвилі 254 нм).

Ступінь переокисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за динамікою рівня проміжних (дієнові кон'югати (ДК)) та кінцевих (малоновий діальдегід (МДА)) його продуктів.

Інтегральну оцінку процесів ПОЛ здійснювали шляхом визначення розрахункових індексів: 1) індекс ризику ліпопероксидації — співвідношення рівнів МДА і холестерину в крові; 2) індекс ендогенної токсемії — співвідношення рівнів ДК та МСМ; 3) співвідношення рівнів МСМ і МДА.

Ступінь печінкової дисфункції визначали за вмістом загального холестерину, загального білка, альбумінів, аланінамінотрансферази (АЛТ) (маркер цитолізу гепатоцитів), яка міститься переважно в цитоплазмі гепатоцитів, та аспартатамінотрансферази (АСТ) (маркер мітохондріальної дис-

функції гепатоцитів), котра міститься переважно в мітохондріях гепатоцитів, з розрахунком коефіцієнта Де-Ріттиса (АСТ/АЛТ), а також за вмістом сечовини, креатиніну, загального, прямого та непрямой білірубіну, фібриногену та значенням альбуміно-фібриногенового коефіцієнта.

Статистичну обробку первинного масиву даних проводили методами варіаційної статистики з використанням параметричних та непараметричних критеріїв.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Зіставлення вмісту маркерів цитопатичної гіпоксії в основній, ретроспективній групах та групі порівняння дало змогу визначити основні закономірності динаміки досліджуваних показників унаслідок патологічного процесу, дати обґрунтовані рекомендації щодо оптимізації протоколу консервативного лікування та визначити його ефективність.

Набрякова (інтерстиційна) форма ГП біліарної етіології характеризувалася статистично значущими змінами вмісту карбонільних груп, аргініну та аденозиндезамінази в основній та ретроспективній групах порівняно з групою порівняння і фізіологічними коливаннями решти досліджуваних маркерів цитопатичної гіпоксії (ксантин, гіпоксантин, ксантинооксидаза, ксантиндегідрогеназа, нітрати, нітрити, гомоцистеїн).

При госпіталізації до хірургічної клініки вміст карбонільних груп, які є предиктором катаболічної переорієнтації метаболізму та критерієм тяжкості окисної модифікації сироваткових білків під впливом панкреатогенного ендотоксикозу, у групі порівняння становив $(58,30 \pm 2,51)$ од. опт. густ./мг білка. Недеструктивна патологія підшлункової залози супроводжувалася прогресивним зростанням цього показника в основній групі на 30% $((75,80 \pm 2,94)$ од. опт. густ./мг білка, $t = 3,87$, $p < 0,001$), у ретроспективній — на 31,4% $((76,60 \pm 3,12)$ од. опт. густ./мг білка, $t = 4,01$, $p < 0,001$), що за умови відсутності адекватного консервативного впливу є фактором розвитку ГПН.

Дослідження вмісту аргініну (безальтернативний метаболічний субстрат діяльності гепатоцитів) виявило, що розвиток набрякової форми ГП біліарної етіології характеризується вірогідним зменшенням його рівня, що створює умови для формування печінкової дисфункції за наявності ГП біліарної етіології у хворих на ЦД, і є свідченням важливого значення діабетичної компрометації печінкової паренхіми. В основній групі вміст аргініну перевищував показник групи порівняння на 17,76% $((57,40 \pm 1,78)$ ммоль/л, $t = 4,53$, $p < 0,001$), у ретроспективній — на 18,34% $((57,00 \pm 1,74)$ ммоль/л, $t = 4,72$, $p < 0,001$). Дані про дефіцит аргініну важливі для формування консервативного лікування пацієнтів з ГП з метою профілактики функціональних порушень печінки при супутньому ЦД.

Патологічні зміни концентрації аденозиндезамінази (індикатор дисфункції мітохондрій гепатоцитів та ГПН) свідчать про те, що гостре інтерстиційне запалення підшлункової залози супроводжується вірогідним зростанням концентрації аденозиндезамінази порівняно з групою порівняння ($(19,10 \pm 0,91)$ мкмоль/(хв·л)). Наявність у хворого на ГП біліарної етіології ЦД є чинником обтяження, оскільки це супроводжується прогресивним зростанням концентрацій аденозиндезамінази: в основній групі — на 37,2 % ($(26,20 \pm 1,11)$ мкмоль/(хв·л), $t=2,7$, $p<0,01$), у ретроспективній — на 40,3 % ($(26,80 \pm 1,12)$ мкмоль/(хв·л), $t=2,95$, $p<0,01$). Ці дані свідчать про патологічний вплив панкреатогенного ендотоксикозу на функціональну здатність печінки в умовах ГП за наявності ЦД, оскільки тривалий діабетичний анамнез призводить до зростання операційно-анестезіологічного ризику та ризику післяопераційних ускладнень (органні, поліорганні дисфункції).

Таким чином, набрякова форма ГП біліарної етіології, яка виникає у хворих на ЦД, характеризується ранньою появою лабораторних ознак токсичного uszkodження паренхіми печінки продуктами метаболічних процесів, що потребує корекції консервативних (періопераційних) програм лікування, оскільки в основі дисфункції печінки лежить токсичне пошкодження мітохондріального апарату гепатоцитів.

Використання оптимізованих технологій консервативного лікування у хворих на ЦД з набряковою формою ГП біліарної етіології основної групи дало змогу здійснити превентивну метаболічну корекцію виявлених порушень (зміни вмісту карбонільних груп, аргініну та аденозиндезамінази) на 4-ту добу лікування, тоді як засоби традиційної консервативної терапії ліквідували аналогічні порушення до 7-ї доби, причому найшвидше було відновлено рівень аргініну (до 2-ї доби), потім вміст карбонільних груп та аденозиндезамінази. Таким чином, використання запропонованого комплексу консервативних заходів дало змогу відновити гомеостаз у хворих з набряковою формою ГП за наявності ЦД на 3 доби швидше порівняно з традиційними засобами в ретроспективній групі хворих.

Вивчення динаміки вмісту маркерів ендотеліальної дисфункції (сумарна концентрація нітритів та нітратів, гомоцистеїн) виявило, що їх кількісні зміни мають значення для диференціювання деструктивних і недеструктивних форм ГП біліарної етіології, оскільки за набрякової (недеструктивної) форми ГП (в основній і ретроспективній групах) досліджувані показники вірогідно не відрізнялися ($p>0,05$) від таких групи порівняння (нітрати та нітрити — $(0,300 \pm 0,014)$ ммоль/л; гомоцистеїн — $(9,60 \pm 0,58)$ мкмоль/л). Статистично значущу різницю щодо рівня гомоцистеїну відзначено між хворими з відокремленим некротичним ГП (в основній групі — збільшення на

18 % ($(0,354 \pm 0,014)$ мкмоль/л, $t=2,73$, $p<0,01$), у ретроспективній — на 18,7 % ($(0,356 \pm 0,014)$ мкмоль/л, $t=2,83$, $p<0,01$) пацієнтами з відмежованою формою ГП (у групі порівняння — $(9,60 \pm 0,58)$ мкмоль/л, в основній групі — $(14,50 \pm 0,71)$ мкмоль/л (зростання — 51 %), у ретроспективній групі — $(14,70 \pm 0,73)$ мкмоль/л (зростання — 53 %).

Подібний принцип диференційної лабораторної діагностики клініко-морфологічних форм ГП біліарної етіології використано нами при розробці діагностичного способу (заявка № u201411198 від 14.10.2014 р.), де як предиктори використано рівні у сироватці крові хворого під час госпіталізації прозапального інтерлейкіну-2, маркерів клітинного імунітету — CD25, CD95 та секреторного імуноглобуліну А: для набрякової форми характерні вірогідні значення ІЛ-2 $< 2,4$ пг/мл, CD25 > 32 %, CD95 $< 7,4$ %, імуноглобуліну А $> 1,6$ г/л; для некротичної форми — ІЛ-2 $> 2,4$ пг/мл, CD25 < 32 %, CD95 $> 7,4$ %, імуноглобуліну А $< 1,6$ г/л.

За наявності відокремленого некротичного ГП біліарної етіології у хворих на ЦД використання розробленого комплексу консервативних заходів в основній групі дало змогу відновити баланс у системі маркерів цитопатичної гіпоксії до 7-ї доби від початку консервативного лікування, тоді як застосування традиційних технологій консервативного лікування в ретроспективній групі — до 10-ї доби. Виявлено закономірність ліквідації метаболічних порушень у хворих з набряковою формою панкреатиту: спочатку відновився вміст аргініну, потім — карбонільних груп, згодом — аденозиндезамінази, останніми — сумарна концентрація нітратів і нітритів та рівень гомоцистеїну.

У хворих на поширену форму некротичного ГП відзначено прогресивне зростання вмісту ксантину та гіпоксантину: в основній групі — на 83,8 % ($(13,20 \pm 0,84)$ мкмоль/л, $t=6,04$, $p<0,001$), у ретроспективній — на 86,6 % ($(13,40 \pm 0,86)$ мкмоль/л, $t=6,48$, $p<0,001$). Отримані дані підтверджують припущення про етапність порушень системи гомеостазу, коли у міру збільшення площі панкреонекрозу поглиблюються метаболічні порушення (стадія субкомпенсації), що свідчить про органні дисфункції. Дослідження вмісту маркерів катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантину та гіпоксантину) дає змогу діагностувати відокремлену та поширену форму некротичного ГП біліарної етіології.

Унаслідок використання запропонованого комплексу консервативних технологій у хворих на ЦД основної групи з поширеною формою некротичного ГП ліквідація метаболічних порушень відбувалася до 10-ї доби від початку консервативного лікування, а при використанні засобів традиційного лікування — до 14-ї доби. Виявлено закономірність, що останнім відновлювався рівень ксантину та гіпоксантину (сигнальні маркери активного катаболізму пуринових нуклеотидів), що свідчило

про субклітинні порушення, які виникають у хворих з поширеним некрозом підшлункової залози: карбонільні групи — це результат окисної модифікації сироваткових білків, динаміка аргініну відображає зменшення вмісту в сироватці крові метаболічного субстрату для клітин печінки, зростання рівня аденозиндезамінази — мітохондріальну дисфункцію у вигляді альтерації мітохондрій, унаслідок чого відбувається руйнація клітин (цитоліз). Маркери ендотеліальної дисфункції відображують каскад системного запалення та цитокінової агресії на тлі мікроциркуляторних порушень, що є підставою для диференційної діагностики деструктивних і недеструктивних форм ГП. Вміст ксантину та гіпоксантину — ядерну дезінтеграцію гепатоцитів, що є морфологічною та структурною основою печінкової недостатності у хворих з некротичним ГП біліарної етіології.

Найтяжчий ступінь (стадія декомпенсації) системних порушень гомеостазу спостерігається у хворих із субтотально-тотальними формами ГП, коли на тлі метаболічних порушень відбувається зростання сироваткових концентрацій ферментів, які відповідають за утилізацію продуктів катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа) і продукують реактивні форми кисню, що стимулює оксидантний стрес. З огляду на внутрішньоклітинне розташування цих ферментів (у гепатоцитах), зростання їх концентрації є свідченням активного цитолізу печінки, що є додатковим критерієм органної (печінкової) недостатності. Так, вміст ксантиноксидази та ксантиндегідрогенази при набряковому ГП біліарної етіології, відокремленому і поширеному панкреонекрозу вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$) від показників групи порівняння (($2,59 \pm 0,14$) мкмоль/(хв·л)), і лише у хворих із субтотально-тотальним панкреонекрозом (група контролю — ($3,1 \pm 0,14$) мкмоль/(хв·л), $t = 2,54$, $p < 0,05$) концентрація зазначених ферментів перевищувала фізіологічну норму, а за наявності у хворого супутнього ЦД ці патологічні процеси посилювалися (в основній групі — на 43,6 % щодо групи контролю (($3,72 \pm 0,15$) мкмоль/(хв·л), $t = 3,02$, $p < 0,01$), у ретроспективній — на 45,17 % (($3,76 \pm 0,15$) мкмоль/(хв·л), $t = 3,22$, $p < 0,01$).

Використання запропонованого комплексу консервативних методів дало змогу стабілізувати стан хворих на ЦД із субтотально-тотальним ураженням підшлункової залози внаслідок ГП біліарної етіології у хворих основної групи до 14-ї доби від початку лікування на відміну від хворих ретроспективної групи, оскільки традиційна консервативна терапія не дала змоги відкоригувати порушення до контрольного терміну забору біохімічного матеріалу (кров) на дослідження, оскільки рівень маркерів стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів та активація ферментної системи (ксантиноксидаза та ксантиндегідрогеназа), яка їх регулює, віро-

гідно відрізнялися порівняно з показниками контрольної групи, що свідчило про ризик органної (печінкової) недостатності у хворих ретроспективної групи (спочатку цитоліз гепатоцитів, потім дисфункція мітохондрій та їх альтерація, пізніше — пошкодження ядерного апарату гепатоцитів).

Перебіг ГП біліарної етіології у хворих на ЦД має особливості: співвідношення статей (у контрольній групі співвідношення жінок та чоловіків становило 3 : 1 (72 та 28 %), що відповідає епідеміологічним особливостям поширення в популяції жовчнокам'яної хвороби та її ускладнень, в основній групі — 46,9 та 53,1 %, у ретроспективній — 48,3 та 51,7 %, тобто приблизно 1 : 1); особливості клінічного перебігу внаслідок меншої інтенсивності больового синдрому через діабетичну полінейропатію (в основній групі — у 78,3 %, у ретроспективній — у 82,4 %) та діагностичну цінність гострих диспепсичних виявів на користь не патології підшлункової залози, а декомпенсації ЦД, що призводить до утруднень в об'єктивній оцінці вихідної тяжкості стану хворих, до запізнення з госпіталізацією в спеціалізовані профільні (хірургічні) стаціонари (збільшення частки пацієнтів, госпіталізованих у хірургічну клініку пізніше 24 годин від початку захворювання (у контрольній групі — 37 %, в основній та ретроспективній групах через 24—48 год — відповідно 25 і 16 %, через 48—72 год — 18 та 33 %, пізніше 72 год — 20 і 37 %, що нівелює терапевтичні можливості ранньої консервативної терапії; до збільшення кількості плевропультмональних ускладнень (в основній та ретроспективній групах — 26 (21,31 %), у контрольній групі — 5 (12,5 %)), що потребує корекції лікувально-діагностичної доктрини та розробки принципово нових лікувальних підходів, одним з яких є використання цілеспрямованої медикаментозної доставки за допомогою ліпосом, які виконують функцію адресного антибактеріального транспорту та гепатопротекції, ефективність якої підтверджено статистично значущою динамікою вмісту маркерів цитопатичної гіпоксії, зокрема аденозиндезамінази, печінкової дисфункції та ендогенної токсемії.

ВИСНОВКИ

Наявність гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих на цукровий діабет супроводжується послідовними змінами в системі маркерів синдрому цитопатичної гіпоксії. Ступінь тяжкості їх дисбалансу корелює з морфологічними змінами в підшлунковій залозі та динамікою маркерів ендотоксикозу і печінкової недостатності. Так, набрякова форма гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих на цукровий діабет характеризується зростанням рівня карбонільних груп на 30,7 %, аденозиндезамінази на 38,75 % та зниженням вмісту аргініну на 18,05 %, відокремлений панкреонекроз — також підвищенням рівня маркерів

ендотеліальної дисфункції (нітратів та нітритів на 18,35 %, гомоцистеїну на 52 %), які відіграють роль допоміжного предиктора, що дає змогу диференціювати деструктивні та недеструктивні форми гострого панкреатиту біліарної етіології; поширений панкреонекроз — також зростанням вмісту маркерів стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантину і гіпоксантину) на 85,2 %, субтотально-тотальний панкреонекроз — зростанням рівня ферментів, які регулюють метаболізм пуринових нуклеотидів (ксантиноксидази та ксантиндегідрогенази), на 44,39 %.

Закономірність динаміки порушень вмісту маркерів цитопатичної гіпоксії дає змогу викорис-

товувати їх як предиктори функціональної недостатності печінки та поліорганної недостатності у хворих з некротичними формами ГП біліарної етіології на тлі ЦД.

Методи традиційної терапії не ефективні щодо корекції порушень динаміки маркерів цитопатичної гіпоксії, ендотоксикозу та печінкової дисфункції. Запропонований комплекс консервативної терапії дає змогу здійснити ефективну та своєчасну їх корекцію: при набряковій формі — на 4-ту добу, при відокремленому панкреонекрозі — на 7-му добу, при поширеному — на 10-ту добу, при субтотально-тотальному — на 14-ту добу від початку консервативного лікування.

Література

1. Гринчук Ф. В. Патогенетичні, клінічні і тактичні особливості при перитоніті та поєднаній патології // Харків. хір. шк. — 2010. — № 6 (44). — С. 47—49.
2. Демидов В. М., Демидов С. М. Розширення діагностичного арсеналу фахівців за умов підозри на гострий запальний процес // Хірургія України. — 2013. — № 4 (48), дод. № 1. — С. 213—220.
3. Запороженко Б. С., Муравйов П. Т., Горбунов А. А. та ін. Метаболізм-коригуючі підходи в комплексному хірургічному лікуванні хворих на ускладнений гострий деструктивний панкреатит // Мед. перспективи. — 2012. — Т. 17, № 1, ч. 1. — С. 73—76.
4. Миминошвили О. И., Антоноук О. С., Украинский В. В. и др. Частота возникновения и клиническое течение дисфункции и недостаточности различных органов при остром панкреатите // Мед. перспективы. — 2012. — Т. 17, № 1, ч. 1. — С. 84—87.
5. Мішалов В. Г., Маркулан Л. Ю., Матвеев Р. М. Результати лікування пацієнтів з гострим панкреатитом // Хірургія України. — 2015. — № 1 (53). — С. 84—89.
6. Оптимізація дії протимікробних препаратів у комплексному хірургічному лікуванні запальних процесів позапечінкових жовчних проток та підшлункової залози: [монографія] / За ред. А. Г. Іфтодія, В. І. Гребенюка, О. В. Білика, О. В. Білококого. — Чернівці: Букрек, 2014. — 312 с.
7. Сипливий В. О., Робак В. І., Євтушенко Д. В. та ін. Хірургічне лікування гострого некротичного панкреатиту: критерії, що визначають результати лікування // Вісн. Вінниць. нац. мед. ун-ту. — 2014. — Т. 18, № 1. — С. 136—139.
8. Шано В. П., Зайцева Е. С., Ерецкая Р. В. и др. Особенности коррекции гликемии у больных после операций на органах брюшной полости // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2014. — № 1. — С. 16—19.
9. Davis P., Hayden J., Springer J. et al. Prognostic factors for morbidity and mortality in elderly patients undergoing acute gastrointestinal surgery // Can. J. Surg. — 2014. — N 57 (2). — P. 44—52.
10. Fitz S., Hackert T., Hartwig W. et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon // Am. J. Surg. — 2010. — N 200 (1). — P. 111—117.
11. Ruttinger D., Kupping D., Holzwimmer M. et al. Acute prognosis of critically ill patients with secondary peritonitis: the impact of the number of surgical revisions and of the duration of surgical therapy // Am. J. Surg. — 2012. — N 204 (1). — P. 28—36.
12. Van Santvoort H. C., Bakker O. J., Bollen T. L. et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome // Gastroenterology. — 2011. — N 141 (4). — P. 1254—1263.

А. И. Годлевский, С. И. Саволок, Я. В. Томашевский, А. В. Томашевский

Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ БИЛИАРНОЙ ЭТИОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ПРОГРАММЫ

Цель работы — оценить эффективность традиционных и оптимизированных лечебно-диагностических технологий при остром панкреатите (ОП) билиарной этиологии у больных сахарным диабетом (СД).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 122 больных СД, у которых возник ОП билиарной этиологии. Исследовано содержание маркеров цитопатической гипоксии в зависимости от морфологической формы ОП и эффективности оптимизированного и традиционного лечебного комплекса консервативной терапии.

Результаты и обсуждение. Острый панкреатит билиарной этиологии у больных СД сопровождается дисбалансом в системе цитопатической гипоксии, степень тяжести которого определяется морфологическими изменениями в поджелудочной железе: отечная форма сопровождается возрастанием уровня карбонильных групп на 30,7 %, аденозиндезаминазы — на

38,75% и снижением содержания аргинина на 18,05%, ограниченный панкреонекроз — повышением уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (нитратов и нитритов на 18,35%, гомоцистеина на 52%), распространенный панкреонекроз — увеличением содержания маркеров стимулированного катаболизма пуриновых нуклеотидов (ксантина и гипоксантина) на 85,2%, субтотально-тотальный панкреонекроз — повышением уровня ферментов (ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы) на 44,39%. Закономерность динамики нарушения содержания маркеров цитопатической гипоксии позволяет использовать их в качестве предикторов функциональной недостаточности печени и полиорганной недостаточности у больных с некротическими формами ОП билиарной этиологии на фоне СД.

Выводы. Методы традиционной терапии не эффективны для коррекции нарушений в системе цитопатической гипоксии, эндотоксикоза и печеночной дисфункции. Предложенный комплекс консервативной терапии позволяет осуществить эффективную и своевременную их коррекцию: при отечной форме — на 4-е сутки, при ограниченном панкреонекрозе — на 7-е сутки, при распространенном — на 10-е сутки, при субтотально-тотальном — на 14-е сутки от начала консервативного лечения.

Ключевые слова: острый панкреатит билиарной этиологии, сахарный диабет, цитопатическая гипоксия, печеночная дисфункция, эндотоксикоз, методы превентивной метаболической коррекции.

A. I. Godlevskiy, S. I. Savoljuk, Y. V. Tomashevskiy, A. V. Tomashevskiy

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

ACUTE BILIARY PANCREATITIS OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: PECULIARITIES OF TREATMENT AND DIAGNOSTIC PROGRAMS

The aim — the effectiveness evaluation of traditional and optimized therapeutic and diagnostic technologies for acute pancreatitis of biliary etiology for patients with diabetes mellitus.

Materials and methods. In this article, the treatment results of 122 patients with diabetes who had an acute biliary pancreatitis have been analysed. Laboratory analysis was conducted within the monitoring cytopathic hypoxia markers, depending on the morphological forms of acute pancreatitis and efficiency of optimized and traditional conservative therapy.

Results and discussion. The results have indicated that acute pancreatitis of biliary etiology in patients with diabetes mellitus is accompanied by a consistent pattern of disbalance in the system of cytopathic hypoxia, the severity of which was determined by the morphological changes in the pancreas. The interstitial form is accompanied by carbonyl group levels increase up to 30.7%, 38.75% for adenosine-deaminase and arginine content decrease down to 18.05%. Delimited pancreatic necrosis is characterized by increased presence of endothelial dysfunction markers (nitrates and nitrites up to 18.35%, homocysteine 52%). Common pancreatic necrosis is characterized by increased presence of markers responsible for stimulated catabolism of purine nucleotides (xanthine and hypoxanthine up to 85.2%). Subtotal-total pancreatic necrosis is marked by increased levels of corresponding enzymes (xanthine oxidase and xanthine dehydrogenase) up to 44.39%. The pattern of disorder dynamics of cytopathic hypoxia markers allows to use it as predictors of functional liver failure and multiple organ failure for patients with necrotic forms of acute biliary pancreatitis and diabetes mellitus.

Conclusions. Conventional treatment methods do not allow to correct the indicated disorders in the system of cytopathic hypoxia, endotoxemia and hepatic failure. However, the proposed optimized complex of conservative therapy allows to effectively treat, in particular, for patients with the interstitial form on the 4th day, with delimited pancreatic necrosis on the 7th day, and common pancreatic necrosis on the 10th day, with subtotal and total disease on the 14th day since the beginning of conservative medical treatment.

Key words: acute pancreatitis of biliary etiology, diabetes mellitus, cytopathic hypoxia, hepatic failure, endotoxemia, methods of preventive metabolic correction.