



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

Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова

© Колектив авторів

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ БІЛІАРНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Резюме. В роботі висвітлюються особливості перебігу гострого панкреатиту біліарної етіології у хворих з наявним цукровим діабетом з позиції дослідження окремих ланок патогенезу – динаміка маркерів цитопатичної гіпоксії та показників системи регіонарного біліарного захисту. Визначено, що цукровий діабет є незалежним предиктором важкості гострого панкреатиту біліарної етіології та виникнення ускладнень з боку позапечінкових жовчних протоків. Констатована ефективність використання оптимізованої консервативної терапії, що спрямована на корекцію ступеня тканинної гіпоксії, та технологій регіонарного лікувального впливу на основі захищеного ліпосомного медикаментозного транспорту та поєднаного фізіотерапевтичного впливу.

Ключові слова: *гострий біліарний панкреатит, цукровий діабет, лікувальна тактика, цитопатична гіпоксія, регіонарний лікувальний вплив.*

Вступ

Актуальність проблеми гострого панкреатиту біліарної етіології (ГПБЕ) обумовлюється активним зростанням показників захворюваності на жовчнокам'яну хворобу та збільшенням кількості поєднаних ускладнень з боку позапечінкових жовчних протоків [1]. Ситуація ускладнюється зростанням показників накопиченої поєднаної супутньої соматичної патології, в тому числі в межах метаболічного синдрому – цукровий діабет, ожиріння, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, атеросклероз, що обтяжує вихідну важкість стану госпіталізованого пацієнта, збільшуючи ступінь операційно-анестезіологічного ризику [5]. Складність проблеми хірургічного лікування ГПБЕ у хворих з цукровим діабетом (ЦД) обумовлюється низкою чинників:

1) визначення об'єктивного ступеня важкості, оскільки критерії існуючих оціночних шкал не розраховані на підрахунок балів при наявності системних та тривалих порушень гомеостазу [2];

2) порушення всіх видів обміну та системні метаболічні зсуви за тривалого існування цукрового діабету різного ступеня важкості та компенсації ставить під сумнів ефективність базисних принципів традиційної консервативної терапії стосовно багатовекторності попереджувального впливу на всі ланки патогенезу прогресування патологічного процесу в підшлунковій залозі та заочеревинній клітковині;

3) хронічні порушення мікроциркуляції, тривало існуюча тканинна гіпоксія [6], метаболічна дисфункція печінки у вигляді її жирор-

вої дистрофії та гепатозу, субклінічний імунodefіцит гуморальної, клітинної та неспецифічної ланок – є сприяючими факторами виникнення гнійно-запальних та органних ускладнень при ГПБЕ [3, 7], що висуває нові вимоги для принципів інтенсивної терапії та критеріїв діагностичного моніторингу за перебігом патологічного процесу й ефективністю лікувальних технологій [4, 8].

Мета дослідження

Спостереження динаміки змін показників цитопатичної гіпоксії в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ у хворих з супутнім цукровим діабетом та оцінка ефективності коригуючих лікувальних технологій.

Матеріали та методи досліджень

В основу наукового дослідження покладений аналіз клініко-лабораторних результатів моніторингу 54 хворих на ГПБЕ із супутнім цукровим діабетом. Середній вік хворих становив $(58,6 \pm 0,92)$ років. Жінок було 72 % (39), чоловіків – 28 % (15). Верифікація діагнозу ГПБЕ, встановлення клініко-морфологічної форми, ступінь важкості здійснювалися в межах існуючих клінічних протоколів та рекомендацій.

Діагноз цукрового діабету (ЦД), оцінка ступеня важкості та компенсації визначався на основі встановленого клініко-лабораторного стандарту. Цукровий діабет I типу діагностований в 32 % (17), II типу – 68 % (34). Легкий ЦД діагностовано в 16 % (9), середнього ступеню – 58 % (31), важкого ступеню – 26 % (14)



хворих, причому 74 % (40) хворих визначалися різного ступеню прояви кетоацидозу.

Ступінь цитопатичної гіпоксії визначали за вмістом карбонільних груп, аргініну, аденозиндезамінази (АДА), продуктів метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) та відповідальних за їх розщеплення ферментів (ксантиноксидаза (КО), ксантиндегідрогеназа (КДГ)), ендотеліальної дисфункції – за вмістом метаболітів оксиду азоту (нітрати, нітрити) та гомоцистеїну.

Ступінь окиснювальної модифікації білків крові оцінювали за кількістю карбонільних груп ((58,3±2,51) од. опт. щільн./мг білку, які поглинаються за довжини хвилі 270 та 363 нм після реакції з 2,2-динітрофенілгідразоном. Вміст аргініну (69,8±2,08) ммоль/л визначали уніфікованим фотометричним методом. Продукти метаболізму АТФ (ксантин та гіпоксантин (7,18±0,42) мкмоль/л) визначалися за їх здатністю окислюватись ксантиноксидазою до сечової кислоти за Асатиани В. С. (1957, 1965). Визначення ксантиноксидази (КО) та ксантиндегідрогенази (КДГ) ((2,59±0,14) мкмоль/хв/л) здійснювали за фотометричною оцінкою утворення сечової кислоти за довжини хвилі 293 нм в ході реакції ксантину та коферменту після депротейнізації робочого розчину ацетонітрилом. Активність аденозиндезамінази (АДА) ((19,1±0,91) мкмоль/хв/л), що розглядається в якості індикатора мітохондріальної дисфункції гепатоцитів, в сироватці крові оцінювали за кількістю аміаку, що утворюється за гідролітичного дезамінування аденозину за Асатиани В. С. (1969).

Загальний вміст в сироватці крові метаболітів оксиду азоту оцінювали за кількістю нітратів та нітритів ((0,30±0,014) ммоль/л) в ході реакції реактиву Гріса з оцтовою кислотою після осадження білків ацетонітрилом з наступною фотометрією за довжини хвилі 540 нм. Гомоцистеїн ((9,6±0,58) мкмоль/л) визначали методом рідинної хроматографії на апараті HewlettPackard (США) після послідовної обробки робочого розчину трибутилфосфіном та парахлормеркурібензоатом за методом проф. Пентюка О. О. (2003).

З метою оцінки ступеня біліарної транслокації здійснювали забір жовчі при зовнішньому чи назобіліарному дренажуванні позапечіночних жовчних протоків для визначення загальної мікробної забрудненості жовчі (ЗМЗЖ) в колонієутворюючих одиницях в 1 мл (КУО/мл) та рівень секреторного імуноглобуліну А (IgA) методом простої радіальної імунодифузії за Mancini G. (1965) в модифікації Чернохвостової Е. В. (1985).

В якості контролю показників цитопатичної гіпоксії були обстежені 10 донорів-добровольців та 20 хворих на ГПБЕ без клініко- лабора-

торних ознак цукрового діабету (група порівняння).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS 13.0 та Microsoft Excel. За рівень значущості приймали $p < 0,05$. Перевіряли показники на нормальний розподіл критерієм Колмогорова-Смірнова, а у разі обсягу вибірки менше 50 – тестом Шапіро – Вілка. За нормального розподілу дані представляли у вигляді середнього значення (M) із середньою квадратичною похибкою (m), при відсутності нормального розподілу – медіани з нижнім та верхнім квантилями (25-й, 75-й процентиля). Для порівняння кількісних показників незалежних груп за нормального розподілу використовували тест Стьюдента, за необхідності порівняння більше ніж двох незалежних груп – однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). При порівнянні двох груп, показники яких не відповідали нормальному розподілу, застосовували непараметричний U-критерій Манна – Уїтні, при порівнянні кількох груп з ненормальним розподілом – непараметричний критерій Крускала – Уолліса. Різницю між групами за частотою наявності ознак визначали за допомогою критерію Пірсона. Кореляційний аналіз показників проводили з використанням рангового коефіцієнта кореляції за Спірманом. Для визначення предикторів застосовували однофакторну та багатфакторну модель логістичної регресії з визначенням відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчих інтервалів (ДІ). Інформаційну цінність незалежних предикторів вираховували за допомогою методики ROC-аналізу шляхом визначення оптимальної величини відсічення (критичних значень), за яких функція дорівнює наперед заданому значенню, при цьому розраховували її чутливість та специфічність.

Результати досліджень та їх обговорення

Поява клінічних ознак гострого панкреатиту супроводжується достовірними змінами показників цитопатичної гіпоксії при порівняльному спостереженні досліджуваних параметрів між групами контролю та порівняння, причому ступінь достовірної різниці зростає пропорційно ступеню важкості ГПБЕ в залежності від площини ураження паренхіми підшлункової залози та клітковини заочеревинного простору та наявності ускладнень з боку позапечіночних жовчних протоків (гострий холангіт та холецистит, обтураційна жовтяниця), тобто ступінь та глибина цитопатичної гіпоксії визначається клініко-морфологічною формою ГПБЕ.

Порівняльний аналіз показників цитопатичної гіпоксії хворих на ГПБЕ за наявності цукрового діабету та без нього (група порів-



няння) в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ констатував, що наявність цукрового діабету є фактором, що посилює лабораторні ознаки цитопатичної гіпоксії, а саме: виявлена достовірна різниця досліджуваних параметрів по кожній групі хворих в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ, тобто цукровий діабет у хворих з ГПБЕ виступає незалежним фактором обтяження системних метаболічних порушень, які об'єктивно впливають на ступінь важкості госпіталізованого пацієнта з урахуванням ступеня порушень системи гомеостазу, в тому числі в залежності від порушення вуглеводного обміну.

Порівняльний аналіз показників жовчі у хворих на ГПБЕ за наявності та відсутності клініко-лабораторних ознак цукрового діабету констатував, що у хворих з маніфестним цукровим діабетом достовірно зменшується кількість секреторного IgA та збільшується показник загальної мікробної забрудненості жовчі, що свідчить про зменшення активності регіонарних систем захисту біліарного тракту, зростання загрози біліарної мікробної транслокації та появи ускладнень з боку позапечінкових жовчних протоків у вигляді гострого холангіту та холециститу, що вимагає корекції хірургічної тактики у хворих цього контингенту, яка направлена на здійснення ранньої активної біліарної декомпресії та санації хірургічними технологіями, переважно малоінвазивними, та обґрунтовує необхідність здійснення регіонарного превентивно-лікувального впливу в постдекомпресійний період.

У зв'язку з чим у хворих основної групи в якості базової терапії використаний принцип захищеного транспорту медикаментозних чинників, в першу чергу антибактеріальних засобів, шляхом тропного системного та регіонарного впливу підготовлених ліпосом з метою створення високих концентрацій в гепатопанкреатобіліарній зоні для профілактики біліарної транслокації, післяопераційного холангіту (патент № 84479).

Саме тому обов'язковим компонентом оперативної корекції хворих з ГПБЕ є забезпечення ранньої адекватної біліарної декомпресії та дренажування (ендобіліарне стентування, папілотомія чи папілосфінктеротомія з назобіліарним дренажем), що дозволить реалізувати

метод регіонарної санації (холеозоноперфузія, холангіосанація), контролювати ступінь ефективності корекції явищ вихідної печінкової дисфункції в динаміці (патент № 84568) шляхом патогенетично обґрунтованої етапної терапії впливу на структурно-метаболічні основи морфофункціонального стану печінки (цитофлавін, ліпофлавін, антраль, проєкційний регіонарний фізіотерапевтичний вплив - магнітотерапія) (патент № 85118, № 85126), реалізуючи комплексну програму профілактики легневих та післяопераційних ускладнень згідно бальної оцінки їх доопераційного ризику (патент № 84567).

Дослідження показників цитопатичної гіпоксії в крові та в жовчі – секреторного IgA, показника мікробної забрудненості у хворих на ГПБЕ за умови цукрового діабету в контрольній та основній групах виявило, що використання принципів метаболічно-спрямованої консервативної терапії, в основі якої лежить технологія ліпосомного медикаментозного захищеного транспорту та методи регіонарного біліарного впливу, дозволяє здійснити достовірний та ефективний вплив на досліджувані показники в групах розподілу в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ.

Висновки

Лікування хворих на ГПБЕ за наявності супутнього цукрового діабету вимагає принципово нових підходів щодо принципів консервативного супроводу хворих в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ, ступеня важкості порушень вуглеводного обміну, проявів печінкової дисфункції та ускладнень цукрового діабету, причому це має об'єктивне відображення в динаміці змін показників цитопатичної гіпоксії та регіонарного захисту біліарної системи, корекція яких є патогенетично обґрунтованою. Цукровий діабет у випадку ГПБЕ виступає незалежним предиктором розвитку ускладнень з боку позапечінкових жовчних протоків, а тому вимагає активної та ранньої біліарної декомпресії малоінвазивними технологіями, використання методів регіонарного лікувального впливу та застосування захищеного транспорту медикаментозних чинників на основі технології ліпосом в поєднанні з комбінованим фізіотерапевтичним впливом.



ЛІТЕРАТУРА

1. Андрущенко В. П. Гострий біліарний панкреатит: обґрунтування диференційних тактичних підходів / В. П. Андрущенко, Ю. С. Лисюк, Д. М. Бідюк // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина». — 2011. — № 2 (41). — С. 14 — 17.
2. Василюк С. М. Біохімічні маркери сироватки крові в динаміці лікування гострого біліарного панкреатиту / С. М. Василюк, В. В. Іванина // Сучасні медичні технології. — 2011. — № 3-4. — С. 56 — 59.
3. Даценко Б. М. Острый гнойный холангит и билиарный сепсис: особенности патогенеза и клиническая характеристика / Б. М. Даценко // Сучасні медичні технології. — 2009. — № 4. — С. 31 — 39.
4. Кондратюк О. П. Ендоскопічні методи діагностики та лікування гострого біліарного панкреатиту / О. П. Кондратюк // Харківська хірургічна школа. — 2009. — № 2.1 (33). — С. 121 — 124.
5. Профілактика гнійно-септичних ускладнень при гострому калькульозному холециститі у хворих на цукровий діабет / В. В. Міщенко, П. І. Пустовойт, О. В. Осипенко, Р. Ю. Вододюк // Харківська хірургічна школа. — 2009. — № 2.1 (33). — С. 148 — 149.
6. Павлов О. О. Вплив Актотегину на динаміку маркерів гіпоксії / О. О. Павлов // Український журнал хірургії. — 2009. — № 1. — С. 101 — 103.
7. Роль мікрофлори у розвитку абдомінального сепсису при деструктивному холециститі / Р. І. Сидорчук, В. П. Польовий, О. О. Карлійчук и [др.] // Харківська хірургічна школа. — 2009. — № 4.1 (36). — С. 286 — 290.
8. Эндоскопическая декомпрессия при остром билиарной панкреатите / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий, А. В. Горбулич и [др.] // Медичні перспективи. — 2012. — Том 17, № 1, часть 1. — С. 118 — 122.

**ОСОБЕННОСТИ
ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ
ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ
БИЛИАРНОЙ ЭТИОЛОГИИ
У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ**

*А. И. Годлевский,
С. И. Саволук,
Я. В. Томашевский*

Резюме. В работе освещаются особенности течения острого панкреатита билиарной этиологии у больных с сахарным диабетом с позиции изучения отдельных звеньев патогенеза — динамика маркеров цитопатической гипоксии и показателей системы регионарной билиарной защиты. Выявлено, что сахарный диабет есть независимый предиктор тяжести острого панкреатита билиарной этиологии и возникновения осложнений со стороны внепеченочных желчных протоков. Доказана эффективность использования оптимизированной консервативной терапии, направленной на коррекцию степени гипоксии тканей, и технологий регионарного лечебного воздействия путем защищенного липосомного медикаментозного транспорта и сочетанного физиотерапевтического воздействия.

Ключевые слова: *острый билиарный панкреатит, сахарный диабет, лечебная тактика, цитопатическая гипоксия, регионарное лечебное воздействие.*

**PECULIARITY OF
TREATMENT TACTICS
WITH ACUTE BILIARY
PANCREATITIS IN PATIENTS
WITH DIABETUS**

*A. I. Godlevsky,
S. I. Savoljuk,
Ya. V. Tomashevsky*

Summary. The paper highlights the features of acute biliary pancreatitis in patients with diabetes position with the study of individual pathogenesis — the dynamics of cytopathic hypoxia markers and indicators of regional biliary protection. Revealed that diabetes has an independent predictor of acute pancreatitis biliary etiology and occurrence of complications from bile duct. Pronounced efficiency optimized conservative therapy aimed at raising correction tissue hypoxia, and regional technology based on the therapeutic effects of liposomal protected medical transport and combined effects of physiotherapy.

Key words: *acute biliary pancreatitis, diabetes, treatment tactics, cytopathic hypoxia, regional technology.*