



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

Вінницький національний  
медичний університет  
ім. М. І. Пирогова

© Колектив авторів

## КОМПЛЕКСНА ПРОГРАМА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРІОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ БІЛІАРНОЇ ЕТІОЛОГІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

**Резюме.** У 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

Тенденція до невинного зростання захворюваності на гострий панкреатит біліарної етіології (ГПБЕ) (з 47 до 238 осіб на 1 млн населення щороку) концентрує увагу науковців світу до розв'язання суперечностей навколо цієї проблеми [1, 4, 5]. Еволюція захворюваності на ГП перетворила його з казуїстичних випадків в одно з найбільш поширених захворювань: хворі на ГП становлять 13-15 % всіх хірургічних хворих, у структурі гострої абдомінальної патології ГП посідає вже друге місце, випередивши гострий холецистит, поступаючись гострому апендициту, але за летальністю впевнено посідає першу позицію: загальна летальність від 4,5 до 15 %, при деструктивних формах – 24-60 %, післяопераційна – 70 %, причому без тенденцій до та зниження. У 73 % хворих виникає стійка втрата працездатності, що надає проблемі безперечну соціальну значимість, оскільки пік захворюваності припадає на працездатний вік.

Складність проблеми хірургічного лікування ГПБЕ у хворих з цукровим діабетом (ЦД) полягає в негативному поєднаному впливі кількох патогенетичних факторів. По-перше, визначення об'єктивних критеріїв важкості, оскільки критерії існуючих оціночних шкал (Ranson, APACHE I, III, HIS, TISS, SAPS) включають до свого переліку показник гострої панкреатогенної гіперглікемії, інформативність якої за умови ЦД викликає сумнів, особливо додаючи анамнез, тривалість, різний ступінь важкості та компенсації ЦД та обумовленість цим порушення гомеостазу [2]. По-друге, взаємопов'язаність порушень всіх видів

обміну, системність метаболічних порушень при ЦД викликає сумніви щодо ефективності базисних принципів традиційної консервативної терапії в існуючих стандартах стосовно протекції всіх ланок патогенезу прогресування панкреонекрозу [3]. По-третє, наявність хронічних порушень мікроциркуляції та тривало існуюча тканинна гіпоксія викликає утруднення для доступу ліків до запальних вогнищ асептичної деструкції вже на ранніх стадіях ГП, що вимагає альтернативних шляхів медикаментозної доставки та створення високих регіонарних концентрацій [1]. По-четверте, метаболічна дисфункція печінки у вигляді її жирової дистрофії та гепатозу у хворих на ЦД робить її вкрай вразливою до системної ферментної та мікробної токсемії та гемодинамічних зрушень, формуючи ініціацію ранньої органної дисфункції та поліорганної недостатності [4, 5]. По-п'яте, субклінічний хронічний імунodefіцит гуморальної, клітинної та неспецифічної ланок при ЦД є сприяючими факторами виникнення гнійно-запальних ускладнень при ГПБЕ, у першу чергу біліарних та їх поєднання [6, 7], що висуває нові вимоги для принципів інтенсивної терапії та критеріїв діагностичного моніторингу за перебігом патологічного процесу та ефективністю лікувальних технологій.

### Мета роботи

Здійснити клініко-лабораторну оцінку ефективності використання методів оптимізованої періопераційної терапії, що включає в себе корекцію проявів цитопатичної гіпоксії та печінкової дисфункції та метод захищено-

го ліпосомного транспорту антибактерійних чинників, в комплексі лікування хворих на ГПБЕ за наявності ЦД.

#### Матеріали та методи досліджень

У основі роботи лежить аналіз клініко-лабораторних результатів моніторингу 108 хворих на ГПБЕ із супутнім цукровим діабетом. Середній вік хворих становив  $(58,6 \pm 0,92)$  років. Жінок було 72 % (78), чоловіків—28 % (30). Верифікація діагнозу ГПБЕ, встановлення клініко-морфологічної форми, ступінь важкості здійснювалися в межах існуючих клінічних протоколів та рекомендацій. Діагноз цукрового діабету, оцінка ступеня важкості та компенсації визначався на основі встановленого клініко-лабораторного стандарту. Цукровий діабет I типу діагностовано в 32 % (34), II типу — 68 % (74), за важкістю — легкий ЦД в 16 % (18), середнього ступеню — 58 % (62), важкого ступеню — 26 % (28) хворих, причому 74 % (80) визначалися різного ступеню прояви кетоацидозу. В якості контролю показників цитопатичної гіпоксії були обстежені 10 донорів-добровольців та 30 хворих на ГПБЕ без клініко-лабораторних ознак цукрового діабету (група порівняння).

Ступінь цитопатичної гіпоксії визначали за вмістом карбонільних груп для оцінки катаболічно-анаболічної спрямованості метаболізму  $(58,3 \pm 2,51)$  од. опт. щільн. /мг білку); аргініну, оцінюючи дефіцит незамінного субстрату для гепатоцитів  $(69,8 \pm 2,08)$  ммоль/л); аденозиндезамінази  $((19,1 \pm 0,91)$  мкмоль/хв/л) — ступінь міт(охондріальної дисфункції гепатоцитів; продуктів метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) та відповідальних за їх розщеплення ферментів (ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа) — динаміка енергетичного дефіциту на клітинному та субклітинному рівнях; ендотеліальної дисфункції — за метаболітами оксиду азоту (нітрати, нітрити) та гомоцистеїну.

Ступінь печінкової дисфункції визначали за вмістом загального холестерину сироватки (ЗХС  $(5,12 \pm 0,06)$  ммоль/л), загального білку  $(76,8 \pm 1,46)$  г/л та його альбумінової (ЗКА —  $(48,02 \pm 0,706)$  г/л  $(62,5 \pm 0,26)$  %) фракції, трансаміназ — аланінамінотрансфераза (АлАТ)  $((0,14 \pm 0,11)$  ммоль/л), основна маса якого сконцентрована в цитоплазмі гепатоцитів, та аспартамінотрансфераза (АсАТ)  $0,18 \pm 0,10$  ммоль/л, яка сконцентрована в мітохондріях гепатоцитів, з розрахунком коефіцієнту Де-Ріттиса (АсАТ/АлАТ)  $(1,33 \pm 0,12)$ , сечовини  $(5,44 \pm 0,45)$  ммоль/л, креатиніну  $(68,2 \pm 3,94)$  мкмоль/л, загального білірубіну  $(14,9 \pm 0,77)$  мкмоль/л та його прямої  $(4,12 \pm 0,41)$  мкмоль/л і непрямої фракцій  $(10,7 \pm 0,54)$  мкмоль/л, фібриногену (Фн)  $(3,72 \pm 0,18)$  г/л).

З метою оцінки ступеня біліарної транслокації та ефективності регіонарних лікувально-санаційних заходів здійснювали забір жовчі при зовнішньому чи назобіліарному біліарному для визначення загальної мікробної забрудненості жовчі (ЗМЗЖ) в колонієутворюючих одиницях в 1 мл (КУО/мл), рівень секреторного імуноглобуліну А (IgA) методом простої радіальної імунодифузії за Mancini G. (1965) та Чернохвостової Е. В. (1985) та показник рН жовчі.

В основній групі в якості базової терапії використаний метод захищеного медикаментозного транспорту (антибіотики) — використання цілеспрямованого впливу підготовлених ліпосом з метою створення високих концентрацій в гепатопанкреатобіліарній зоні для профілактики біліарної транслокації, розвитку запальних біліарних ускладнень та корекції печінкової дисфункції (патент № 84479). Обов'язковим компонентом оперативної корекції хворих з ГПБЕ є забезпечення ранньої адекватної біліарної декомпресії та дренивання (ендобіліарне стентування, папілотомія чи папілосфінктеротомія з назобіліарним дренажем), що дозволить реалізувати метод регіонарної санації (холеозоноперфузія, холангіосанація), контролювати ступінь ефективності корекції вихідної печінкової дисфункції (патент № 84568) шляхом патогенетично обґрунтованої етапної терапії впливу на морфофункціональний стан печінки (цитофлавін, ліпофлавон, антраль, мексідол, проєкційний регіонарний фізіотерапевтичний вплив — магнітотерапія, ДМХ-терапія) (патент № 85118, 85126, 87890, 87887), реалізуючи комплексну програму профілактики легеневої та післяопераційних ускладнень (печінкова дисфункція) згідно бальної оцінки їх доопераційного ризику (патент № 84567, 87888, 88712, 88716): 1) спосіб лікування та профілактики гострого холангіту у хворих з доброякісною патологією гепатопанкреатобіліарної зони в післяопераційному періоді (патент № 84479) передбачає створення медикаментозних депо високих антибактерійних концентрацій в гепатобіліарній зоні та ліквідацію сприяючих для розвитку гострого холангіту умов через здійснення системної антибактеріальної терапії шляхом цілеспрямованого захищеного ліпосомного транспорту та регіонарного лікувального впливу на основі черездренажної інтрабіліарної етапної холеозоноперфузії та холангіосанації; 2) спосіб діагностики вихідного ступеня та прогнозування ризику прогресування післяопераційної ГПН (патент № 84568) передбачає визначення в протоковій жовчі під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді з зовнішнього чи назобіліарного дренажу та в порції С (печінкова



жовч) під час виконання дуоденального зондування концентрації холестерину (за нормальні приймають значення  $(0,51 \pm 0,1)$  г/л), сумарних жовчних кислот  $(4,65 \pm 0,32)$  г/л з розрахунком діагностичного коефіцієнту (холестерин/жовчні кислоти —  $0,11 \pm 0,008$ ): при значенні коефіцієнта  $0,09 \pm 0,005$  діагностують компенсовану (латентну) стадію ГПН, при  $0,07 \pm 0,005$  — субкомпенсовану стадію, при  $0,05 \pm 0,004$  — стадія декомпенсації печінкової функції (середній ступінь), при  $0,03 \pm 0,004$  — термінальна стадія печінкової функції (важкий ступінь); 3) спосіб корекції морфофункціонального стану печінки (№ 85118) передбачає використання «Цитофлавін» 10 мл 1 % розчину з цитопротективним, антигіпоксантним та антиоксидантним ефектами, розведеного в 200 мл 5 % розчину глюкози, та метаболічного комплексу в складі 10мл панангіну, 100мг ліпоєвої кислоти, 400 мг рібоксину внутрішньовенно та 100 мг вітаміну В<sub>1</sub> (тіамін), 100 мг В<sub>6</sub> (піридоксін) внутрішньом'язово 2 рази на добу впродовж всього терміну передопераційної підготовки та 7 днів післяопераційного періоду для превентивної корекції засад розвитку та прогресування печінкової дисфункції; 4) спосіб покращення ранніх результатів хірургічного лікування (№ 85126), який передбачає використання препарату «Ліпофлавон» по 2 флакона внутрішньовенно на 20 мл фізіологічного розчину впродовж терміну передопераційної підготовки та перших 3 післяопераційних днів кожні 12 годин (2 рази на добу), а потім 1 раз на добу протягом 4-8 післяопераційних днів для тропного та цілеспрямованого впливу на прояви печінкової дисфункції; 5) спосіб покращення віддалених результатів хірургічного лікування (№ 87890), який передбачає використання препарату «Антраль» з 7 післяопераційної доби з дози 400 мг на добу впродовж 8-14 доби, в дозі 300 мг на добу впродовж 15-21 доби, в дозі 200 мг на добу впродовж 22-28 доби, в дозі 100 мг на добу впродовж 29-35 доби в поєднанні з проєкційним впливом на печінку сеансів локальної магнітотерапії впродовж 8-14 доби на протязі 10 хвилин, 14-21 доби — 15 хвилин, 21-35 доби — 20 хвилин; 6) спосіб профілактики віддалених ускладнень після холецистектомії (№ 87887) передбачає використання комбінацію «Мексідол» (125 мг) по 2 таблетки (250 мг) 2 рази на добу та «МагВіт» по 2 таблетки 1 раз на добу впродовж 24 днів в поєднанні з регіонарною мікрохвильовою терапією в дециметровому діапазоні (ДМХ-терапія) на проєкцію печінки 12 процедур через добу з 7 післяопераційної доби, продовжуючи лікування протягом наступних 3 місяців після операції з інтервалами між комплексами в 14 днів; 7) спосіб доопераційного прогнозування після-

операційних легеневих ускладнень (№ 84567, 88716): доопераційна стратифікація хворих на групи високого (сума більше 25 балів — ризик 96,3 %), середнього (5-25 балів — ризик 36,5 %) та низького (менше 5 балів — ризик 4,7 %) ризику розвитку післяопераційних легеневих ускладнень в залежності від значення суми балів коефіцієнтів прогностично значимих факторів ризику: чоловіча стать (3,28 балів), похилий вік (старше 65 років) (2,17), наявність супутніх легеневих захворювань (4,22), серцевосудинної патології (2,63), ускладненого гострого холециститу (2,15), гнійного холангіту (6,49), тривалість оперативного втручання понад 150 хвилин (8,1), зовнішнє дренирування холедоха (5,41), циліндрурія (3,1), протеїнурія (2,2), білірубінемія понад 100 мкмоль/л (5,62), сечовина крові понад 8,3 ммоль/л (6,43); 8) спосіб діагностики та визначення ступеня печінкової дисфункції (№ 87888): визначення в сироватці крові хворого під час госпіталізації, перед та після операції гліколізованого гемоглобіну (HbA1c) та ефективної концентрації альбуміну (ЕКА): HbA1c  $(5,61 \pm 0,09)$  % та ЕКА  $(36,4 \pm 0,43)$  % відповідають рівню загального білірубіну до 50 мкмоль/л, латентній стадії, компенсації печінкової дисфункції; HbA1c  $(6,32 \pm 0,11)$  % та ЕКА  $(30,4 \pm 0,37)$  % відповідають рівню загального білірубіну 51-100 мкмоль/л, легкому ступеню, стадії субкомпенсації печінкової дисфункції; HbA1c  $(7,32 \pm 0,13)$  % та ЕКА  $(24,7 \pm 0,26)$  % відповідають рівню загального білірубіну 101-200 мкмоль/л, середньому ступеню, стадії декомпенсації печінкової дисфункції; HbA1c  $(8,31 \pm 0,15)$  % та ЕКА  $(20,7 \pm 0,2)$  % відповідають рівню загального білірубіну більше 201 мкмоль/л, важкому ступеню, термінальній стадії печінкової дисфункції; 9) спосіб імунної діагностики стадії печінкової дисфункції та ступеня важкості ГПН (№ 88712): визначення в сироватці крові хворого під час госпіталізації, перед та після операції рівень опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95): CD95  $(7,3 \div 7,5 \pm 0,05)$  % відповідають рівню загального білірубіну до 50 мкмоль/л, латентній стадії ГПН, стадії компенсації печінкової дисфункції; CD95  $(7,6 \div 8,2 \pm 0,06)$  % відповідають рівню загального білірубіну 51-100 мкмоль/л, легкому ступеню ГПН, стадії субкомпенсації печінкової дисфункції; CD95  $8,2 - (8,5 \pm 0,05)$  % відповідають рівню загального білірубіну 101-200 мкмоль/л, середньому ступеню ГПН, стадії декомпенсації печінкової дисфункції; CD95  $> (8,6 \pm 0,06)$  % відповідають рівню загального білірубіну більше 201 мкмоль/л, важкому ступеню ГПН, термінальній стадії печінкової дисфункції.

**Результати досліджень та їх обговорення**

Поява клінічних ознак ГП супроводжується змінами показників цитопатичної гіпоксії між групами контролю та порівняння, причому ступінь достовірної різниці зростає відповідно до ступеню важкості ГПБЕ в залежності від площини ураження ПЗ та заочеревинної клітковини, в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ.

Порівняльний аналіз показників цитопатичної гіпоксії хворих на ГПБЕ за наявності ЦД та без нього (група порівняння) в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ констатував, що ЦД є фактором, посилюючим лабораторні ознаки цитопатичної гіпоксії, а саме: виявлена достовірна різниця досліджуваних параметрів по кожній групі хворих в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ ( $p < 0,05$ ), тобто ЦД у хворих з ГПБЕ виступає фактором обтяження системних метаболічних порушень, які об'єктивно впливають на ступінь важкості пацієнта з урахуванням порушень гомеостазу, в тому числі в залежності від порушень вуглеводного обміну.

Порівняльний аналіз показників жовчі у хворих на ГПБЕ за наявності та відсутності клініко-лабораторних ознак ЦД констатував, що у хворих з ЦД достовірно зменшується кількість секреторного IgA та збільшується мікробна забрудненість жовчі, що свідчить про зменшення активності регіонарних систем захисту біліарного тракту, зростання загрози мікробної транслокації та появи біліарних ускладнень 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.

Спостереження показників цитопатичної гіпоксії, ендотоксемії та печінкової дисфункції у хворих на ГПБЕ за умови ЦД 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 цитопатичної гіпоксії, ендотоксемії та печінкової дисфункції в групах розподілу в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ.

**Висновки**

1. Лікування хворих на ГПБЕ за наявності супутнього ЦД вимагає принципово нових підходів щодо принципів консервативного супроводу хворих в залежності від клініко-морфологічної форми ГПБЕ, ступеня важкості порушень вуглеводного обміну, проявів печінкової дисфункції внаслідок посилення негативних ефектів цитопатичної гіпоксії та ендотоксемії, причому це має об'єктивне відображення в динаміці змін цих показників, корекція яких є патогенетично обґрунтованою.

2. 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 у 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. – 2011. – №2 (41). – С. 14 – 17.
2. Васильев А.А. Критерии определения тяжести некротического панкреатита / А.А. Васильев // Актуальные проблемы хирургической гепатологии: Материалы XX конгресса Ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ / отв. ред. В.А. Вишневецкий. – Донецк, 2013. – С. 153–154.
3. Ивашенко А.В. Синдромы нарастания эндотоксикоза после патогенетически обоснованных оперативных вмешательств и возможности их коррекции / А. В. Ивашенко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Т. 13, вип. 1(41). – С. 97 – 102.
4. Иоффе И.В. Пункции и дренирования жидкостных скоплений у пациентов с острым панкреатитом на фоне метаболического синдрома / И. В. Иоффе, В. П. Потеряхин // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 2 (65). – С. 36 – 39.
5. Лечение больных некротическим панкреатитом / В. В. Бойко, Е. В. Мушенко, А. М. Тищенко [и др.] // Харківська хірургічна школа. – 2014. – № 2 (65). – С. 6–11.
6. Місце термінової ендоскопічної папілосфінктеротомії у комплексному лікуванні гострого панкреатиту та його ускладнень / В. В. Петрушенко, Я. М. Пашинський, В. С. Собко, С. В. Ходаківський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – Т. 18, № 1, Ч. 2. – С. 181–183.
7. Эндоскопическая декомпрессия при остром билиарном панкреатите / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий, А. В. Горбулич [и др.] // Медичні перспективи. – 2012. – Том 17, № 1, часть 1. – С. 118 – 122.



КОМПЛЕКСНАЯ  
ПРОГРАММА  
ПРОФИЛАКТИКИ  
ПЕРИОПЕРАЦИОННЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО  
ПАНКРЕАТИТА  
БИЛИАРНОЙ ЭТИОЛОГИИ  
У БОЛЬНЫХ 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 независимым предиктором 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.*

THE COMPLEX PROGRAM  
FOR PREVENTION  
OF PERIOPERATIVE  
COMPLICATIONS OF ACUTE  
BILIARY PANCREATITIS IN  
PATIENTS WITH DIABETES

*A. I. Godlevskiy, S. I. Savoljuk,  
Ya. V. Tomashevskiy*

**Summary.** The paper highlights the features of acute biliary pancreatitis in patients with diabetes from the perspective of 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.*