

Саволюк С.І.¹, Томашевський Я.В.²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна²Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінницький міський центр хірургії печінки, позапечінкових жовчних протоків та підшлункової залози, Вінницька міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Вінниця, Україна

Особливості лікувальної тактики та періопераційного супроводу при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:158-66. doi: 10.22141/2224-0721.13.2.2017.100606

Резюме. Мета роботи — клініко-лабораторна оцінка ефективності традиційних та оптимізованих лікувально-діагностичних технологій при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет (ЦД). **Матеріали і методи.** У роботі проаналізовано результати лікування 122 хворих на ЦД, у яких виник гострий панкреатит біліарної етіології. Лабораторний аналіз здійснювали в межах моніторингу маркерів цитопатичної гіпоксії залежно від морфологічної форми гострого панкреатиту та ефективності оптимізованого й традиційного лікувального комплексів консервативної терапії. **Результати.** Гострий панкреатит біліарної етіології у хворих на ЦД супроводжується послідовними закономірностями дисбалансу при цитопатичній гіпоксії, ступінь тяжкості якого визначається морфологічними змінами в підшлунковій залозі. Так, набрякова форма супроводжується зростанням рівня карбонільних груп на 30,7 %, аденозиндезамінази — на 38,75 % та зниженням умісту аргініну на 18,05 %. Відокремлений панкреонекроз характеризується підвищенням маркерів ендотеліальної дисфункції (нітратів та нітритів на 18,35 %, гомоцистеїну на 52 %); поширений панкреонекроз характеризується зростанням маркерів стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантину і гіпоксантину на 85,2 %); субтотально-тотальний панкреонекроз — зростанням рівня відповідних ферментів (ксантинооксидаза та ксантиндегідрогеназа) на 44,39 %. Закономірність динаміки маркерів цитопатичної гіпоксії дозволяє їх використання як предикторів функціональної недостатності печінки та поліорганної недостатності у хворих із некротичними формами гострого панкреатиту біліарної етіології на тлі ЦД. **Висновки.** Методи традиційної терапії не дозволяють здійснювати ефективну корекцію виявлених порушень при цитопатичній гіпоксії, ендотоксикозу та печінкової дисфункції. Натомість запропонований комплекс оптимізованої консервативної терапії дозволяє здійснити ефективну та своєчасну їх корекцію, а саме: при набряковій формі на четверту добу, при відокремленій формі панкреонекрозу — на сьому, при поширеній формі — на десяту добу, при субтотально-тотальній формі — на чотирнадцяту добу від початку консервативного лікування. Включення до стандартних схем консервативного лікування набрякової форми гострого панкреатиту системного поліфункціонального метаболічного коректора дозволяє здійснити лікування зумовлених ферментною токсемією порушень гомеостазу, зокрема впливати на метаболічні та ішемічно-реперфузійні механізми формування печінкової дисфункції, які за умови деструктивних форм вимагають додаткового застосування препаратів групи низькомолекулярних гепаринів для впливу на гемореологічні порушення на системному та інтраорганному рівнях. **Ключові слова:** гострий панкреатит біліарної етіології; цукровий діабет; цитопатична гіпоксія; печінкова дисфункція; ендотоксикоз; методи ендоскопічної щадної біліарної декомпресії

Вступ

Неухильне зростання показників захворюваності на жовчнокам'яну хворобу в світі супроводжується збільшенням кількості її ускладнень, як ізольо-

ваних, так і поєднаних, зокрема у вигляді гострого панкреатиту біліарної етіології (ГПБЕ), що спонукає наукову спільноту до активної розробки адекватної хірургічної концепції, яка повинна остаточно

вирішити проблему покращання ранніх та віддалених результатів лікування цих хворих [12].

На нашу думку, розв'язання цієї актуальної проблеми абдомінальної хірургії полягає в реалізації таких стратегічних напрямів: визначення пріоритетності використання методів традиційної (лапаротомної) хірургії, технологій агресивного малоінвазивного (ендоскопічного, лапароскопічного) впливу та їх взаємовигідного (асоційованого, доповненого) поєднання в кожному конкретному випадку, що створить засади об'єктивного вибору індивідуалізованої хірургічної тактики та методів її реалізації [10]; опрацювання залежно від патологічного процесу в позапечінкових жовчних протоках та підшлунковій залозі технологій консервативного та періопераційного медикаментозного супроводу, що будуть забезпечувати превентивну корекцію системних та регіонарних зрушень системи гомеостазу; розробка практично орієнтованих методів прогнозування органних (печінкова дисфункція та поліорганна недостатність), гнійно-септичних (панкреатичних, парапанкреатичних, інтра- та екстраабдомінальних, ранових) та запальних (біліарних) ускладнень, що дозволить стратифікувати наявний ризик ускладненого перебігу та здійснювати заходи з оперативної та консервативної корекції в режимі запобігання [5, 8].

Складність реалізації поставлених завдань посилюється у випадку поєднання ускладнень хірургічної патології (ГПБЕ) і системної соматичної патології, а також притаманних їй ускладнень, як ізольовано, так і в межах сучасної концепції метаболічного синдрому, коли жовчнокам'яна хвороба пов'язується патогенетично обумовленими зв'язками з атеросклерозом, ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, ожирінням та цукровим діабетом (ЦД). Виникає нозологічне поєднання хірургічної та супутньої соматичної патологій уже на початкових етапах лікування ГПБЕ формує негативний преморбідний фон для розвитку як хірургічних, так і терапевтичних ускладнень на всіх етапах консервативної та періопераційної курації пацієнта з ГПБЕ, збільшуючи початкову тяжкість та ступінь операційно-анестезіологічного ризику, змінюючи звичну доктрину одномоментної радикальної санації позапечінкових жовчних протоків на пріоритетну реалізацію шадних етапних утручань [1, 9].

Таким чином, розвиток у хворих на ЦД (I чи II типу) хірургічної патології (ГПБЕ) формує проблемну ургентну клінічну ситуацію, оскільки ГПБЕ реалізується в умовах хронічної системної компрометації всіх органів та систем, в умовах преморбідного фону — діабетасоційованих метаболічних порушень та специфічної органної компрометації (діабетичні порушення мікроциркуляції, дисфункція печінки у вигляді жирової дистрофії чи гепатозу, органні метаболічно-дистрофічні зміни — кардіопатія, нефропатія) [7], що потребує якісних змін при реалізації інтенсивною терапією концепції обриву панкреонекрозу внаслідок блокади мікро-

циркуляторного русла на тлі ангіопатії, утруднюючи доставку ліків до органів-мішеней (підшлункова залоза), і це за умов зростаючого ризику органних дисфункцій (печінка, нирки тощо) ізольованого чи множинного характеру [3].

Високий операційно-анестезіологічний ризик вимагає зміщення акцентів при курації ГПБЕ у хворих на ЦД на раннє використання малоінвазивних технологій у вигляді раннього здійснення ендоскопічної біліарної декомпресії та санації, лапароскопічних втручань для зменшення ризику післяопераційних гнійно-септичних та запальних біліарних ускладнень та профілактики інфікування біліарного шляху, що у хворих на ГПБЕ має домінуюче значення [6, 11].

Важливі інтенсивна розробка та тестування ефективності неінвазивних технологій та методів адресної медикаментозної доставки для профілактики можливих поліорганних дисфункцій та септичних ускладнень. Вивчення в цій ситуації так званих критичних процесів [2], зокрема синдрому цитопатичної гіпоксії, та опрацювання схем консервативної корекції його маркерів є актуальною проблемою хірургії, оскільки закладаються патогенетичні та патофізіологічні засади для прогнозування перебігу, здійснення додаткової диференційної діагностики морфологічних форм ГПБЕ, вибору оптимальних шляхів лікування та профілактики органних та поліорганних ускладнень при ГПБЕ, навіть у таких преморбідних умовах, як ЦД [4].

Мета роботи — клініко-лабораторна оцінка ефективності традиційних та оптимізованих лікувально-діагностичних технологій при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет.

Матеріали і методи

У статті аналізуються результати комплексного лабораторного моніторингу 122 хворих на ЦД з ГПБЕ. Дизайн дослідження: основна (64) та ретроспективна (58) групи (групи хворих на ГПБЕ на тлі ЦД), група контролю (40 хворих на ГПБЕ без ЦД) та група порівняння (30 донорів-добровольців).

Основна група — 64 хворих (середній вік $62,10 \pm 10,15$ року); жінок 30 (46,9 %) ($64,20 \pm 9,17$ року), чоловіків 34 (53,1 %) ($60,30 \pm 10,86$ року). У всіх пацієнтів основної групи ГПБЕ виник на тлі ЦД: I типу — 14 (21,9 %), II — 50 (78,1 %). У 55 випадках (85,9 %) ЦД верифікований у середньому за $16,50 \pm 9,79$ року до актуальної госпіталізації, тоді як у 9 (14,1 %) ЦД уперше виявлений лише після госпіталізації. Середня тривалість діабетичного анамнезу у хворих на ЦД I типу становила $22,80 \pm 9,65$ року, II типу — $15,20 \pm 8,33$, загалом — $16,50 \pm 9,97$ року. За тяжкістю: ЦД легкої форми — 4 % (3), середня форма — 41 % (26), тяжка — 55 % (35). Під час госпіталізації в стадії компенсації ЦД відзначався у 2 (3,2 %) пацієнтів, у більшості випадків (96,8 %; 62) констатована субкомпенсація (60,8 %; 39) та декомпенсація (36,0 %; 23) ЦД, у тому числі в 10,9 % (7) випадків — кетоацидоз.

У структурі ускладнень ЦД визначали діабетичну гепатопатію (2,8 %), кардіоміопатію (5,2 %), діабетичну ангіопатію судин нижніх кінцівок (24,0 %), енцефалопатію (53,0 %), полінейропатію (78,3 %), ретинопатію (78,8 %), нефропатію (80,9 %).

У всіх пацієнтів основної групи підтверджено наявність супутніх захворювань, які погіршували прогноз і ускладнювали перебіг основного захворювання. У структурі супутньої патології домінували хвороби системи кровообігу (57,6 %), сечостатевої системи (11,7 %), органів травлення (6,1 %), крові й кровотворних органів (4,1 %), органів дихання (4,0 %) та інші класи хвороб (16,5 %): атеросклероз магістральних судин (7,5 %), варикозна хвороба нижніх кінцівок (5 %) та ожиріння (4,0 %).

Ретроспективна група включала 58 хворих (середній вік $61,20 \pm 10,72$ року): жінок 28 (48,3 %) ($63,10 \pm 9,93$ року), чоловіків 30 (51,7 %) ($59,10 \pm 11,45$ року). У всіх пацієнтів ретроспективної групи ГПБЕ виник на тлі ЦД: I типу — у 14 (23,8 %), II — у 44 (76,2 %). У 50 (86,2 %) пацієнтів ЦД верифікований в середньому за $16,80 \pm 9,45$ року до актуальної госпіталізації, тоді як у 8 (13,8 %) ЦД уперше виявлений лише після госпіталізації. Середня тривалість діабетичного анамнезу у хворих на ЦД I типу становила $20,90 \pm 10,65$ року, II типу — $14,20 \pm 7,88$, загалом — $15,70 \pm 9,54$ року. За тяжкістю: ЦД легкої форми — 5 % (4), середня форма — 37 % (21), тяжка — 57 % (33). Під час госпіталізації в стадії компенсації ЦД відзначався у 3 (5,1 %) пацієнтів, у більшості випадків (94,9 %; 55) констатована субкомпенсація (60,1 %; 35) та декомпенсація (34,8 %; 20) ЦД, у тому числі у 8,6 % (5) — кетоацидоз.

У структурі ускладнень ЦД визначали діабетичну гепатопатію (3,6 %), кардіоміопатію (5,6 %), діабетичну ангіопатію судин нижніх кінцівок (28,0 %), енцефалопатію (58,7 %), полінейропатію (74,3 %), ретинопатію (72,4 %), нефропатію (79,8 %).

У структурі супутньої патології домінували хвороби системи кровообігу (57,0 %), сечостатевої системи (12,4 %), органів травлення (7,6 %), хвороби крові й кровотворних органів (4,0 %), хвороби органів дихання (4,6 %) та інші класи хвороб (14,4 %): атеросклероз магістральних судин (6,2 %), варикозна хвороба нижніх кінцівок (3 %), ожиріння (2,0 %), катаракта (3,2 %).

Групу контролю становили 40 хворих: жінок 29 (72 %), чоловіків 11 (28 %), середній вік $58,60 \pm 8,82$ року. За морфологічними формами: інтерстиційний ГПБЕ — у 10, некротичний ГПБЕ — у 30 хворих; розподіл за КТ-площею панкреонекрозу: відокремлений панкреонекроз — у 10, поширений — у 10, субтотально-тотальний — у 10.

Групу порівняння становили 30 здорових осіб (донори-добровольці) (середній вік $35,20 \pm 4,78$ року): жінок 12 (40 %) ($34,60 \pm 5,18$ року), чоловіків 18 (60 %) ($35,30 \pm 4,75$ року).

У хворих основної групи базова терапія ГПБЕ доповнена методом захищеного транспорту медикаментозних препаратів, у першу чергу антибактеріальних та гепатопротекторних, шляхом системного

та регіонарного впливу підготовлених ліпосом для створення високих концентрацій терапевтичних засобів у гепатопанкреатобіліарній зоні для профілактики біліарної транслокації, післяопераційного холангіту та проявів 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 досягається подвійний, кумулятивний ефект: поперше, вирішується проблема створення в печінці високих бактерицидних концентрацій антибактеріальних засобів, які завдяки фармакокінетиці виводять жовч, сануючи таким чином біліарний тракт та забезпечуючи лікування й профілактику запальних ускладнень із боку жовчних протоків; по-друге, здійснюється адресний протективний вплив на паренхіму печінки з метою лікування та профілактики проявів печінкової дисфункції.

Разом із цим в основній групі консервативна протекція печінкової діяльності впродовж консервативного та оперативного лікування хворих на ЦД із ГПБЕ була доповнена впливом на структурно-метаболічні основи морфофункціонального стану печінки, що мають безпосередній вплив на критичні процеси в клітинах (цитопатична гіпоксія) (поліфункціональний мембрано- та органопротектор з мультимодальними гомеостатичними ефектами — препарат Берлітрон[®], який в умовах діабетасоційованих метаболічних порушень та специфічної органної компрометації дозволяє здійснювати превентивну корекцію зумовлених ферментною токсемією порушень гомеостазу, зокрема впливає на метаболічні та ішемічно-реперфузійні механізми формування печінкової дисфункції, що є особливо актуальним в післяопераційному періоді, після здійснення ендоскопічної біліарної деконпресії, з метою профілактики постдекомпресійних дисфункцій печінки). Основна причина цих порушень полягає в гіпоксичних та ішемічно-реперфузійних чинниках негативного впливу на скомпрометовані ЦД порушення портопечінкової гемодинаміки. Інтеграція проєкційних регіонарних фізіотерапевтичних впливів у післяопераційному періоді здійснювалася шляхом магнітотерапії, ДМХ-терапії, внутрішньотканинного та інтраорганного електрофорезу, системної озонотерапії та регіонарної холезоноперфузії, із використанням методів еферентної детоксикації — ультрафіолетового внутрішньовенного опромінення крові, дискретного плазмаферезу, ентеросорбції, холесорбції при біліарному дренажі (патент № 85118, 85126, 87890, 87887).

Ураховуючи, що наявність ЦД різного ступеня тяжкості та декомпенсації у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини є безперечним фактором ризику, зокрема виникнення післяопераційних тромбоемболічних ускладнень (Наказ МОЗ України № 329 від 15.06.2007 р. «Клінічний протокол: Профілактика тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології,

акушерстві та гінекології»), є пріоритетним використанням низькомолекулярних гепаринів класу беміпаринів (препарат Цибор®) у дозах відповідно до діагностованого тромбоемболічного ризику. Така ситуація вимагає призначення препарату Цибор® у переважній більшості пацієнтів із набряковою формою ГПБЕ, а за умови деструктивних форм обов'язкове застосування лікарського засобу Цибор®, зокрема з метою відновлення гемореологічних порушень на системному та інтраорганному рівнях.

Крім цього, вплив на скомпрометовану ЦД функцію печінки у хворих на ГПБЕ основної групи досягався за рахунок здійснення ранньої адекватної біліарної декомпресії та дренивання, переважно малоінвазивними технологіями (ендобілярне стентування, папілотомія чи папілосфінктеротомія з назобілярним дренажем) без прямих втручань на підшлунковій залозі та клітковині заочеревинного простору, що дозволило реалізувати методи регіонарної санації (холангіосанація) та регіонарного лікувального впливу на основі черездренажної інтрабілярної холезоноперфузії, що доповнювалися проєкційним фізіотерапевтичним впливом. Подібний концептуальний підхід лежить в основі запропонованого нами способу діагностики вихідного ступеня та прогнозування ризику прогресування післяопераційної печінкової недостатності (ГПН) (патент № 84568), що можна використовувати не тільки для діагностики, але й для динамічної оцінки ефективності післяопераційного лікування, який передбачає визначення в протоковій жовчі під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді з зовнішнього чи назобілярного дренажу та в порції С (печінкова жовч) під час виконання дуоденального зондування концентрації холестерину (за нормальні приймають значення $0,51 \pm 0,10$ г/л), сумарних жовчних кислот ($4,65 \pm 0,32$ г/л) з розрахунком діагностичного коефіцієнта (холестерин/жовчні кислоти — $0,110 \pm 0,008$): при значенні коефіцієнта $0,090 \pm 0,005$ діагностують компенсовану (латентну) стадію ГПН, при $0,070 \pm 0,005$ — субкомпенсовану, при $0,050 \pm 0,004$ — стадію декомпенсації печінкової функції, що відповідає середньому ступеню ГПН, при $0,0 \pm 0,004$ — термінальну стадію печінкової функції, що відповідає тяжкому ступеню ГПН.

За аналогічним принципом побудований наступний діагностичний спосіб післяопераційної діагностики ступеня ГПН (заявка № u201412527 від 21.11.2014 р.): визначення в крові (Хк) та в жовчі (Хж) (протокова, дренажна) вмісту холестерину та розрахунок діагностичного коефіцієнта елімінації (Кел), за значеннями якого здійснюють стратифікацію ступеня тяжкості дисфункції печінки ($\text{Кел} = \text{Хк}/(\text{Хж} \times 10)$, у нормі $\leq 1,0$): при значенні коефіцієнта елімінації $1,0 < \text{Кел} < 1,5$ діагностують компенсований ступінь ГПН, латентну стадію печінкової дисфункції; при $1,5 < \text{Кел} < 2,0$ — субкомпенсовану стадію, легкий ступінь ГПН; при $2,0 < \text{Кел} < 2,5$ — стадію декомпенсації печінкової

функції, що відповідає середньому ступеню ГПН; при $2,5 < \text{Кел}$ — термінальну стадію печінкової функції, що відповідає тяжкому ступеню ГПН.

Ступінь цитопатичної гіпоксії визначали за вмістом карбонільних груп для оцінки катаболічно-анаболічної спрямованості метаболізму; аргінін — для оцінки існуючого чи виникаючого дефіциту незамінного метаболічного субстрату гепатоцитів, що служить непрямом ознакою ступеня печінкової дисфункції; аденозиндезаміназу — для визначення ступеня мітохондріальної дисфункції гепатоцитів; продукти метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) та відповідальні за їх розщеплення ферменти (ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа) — для оцінки динаміки енергетичного дефіциту на клітинному та субклітинному рівнях; метаболіти оксиду азоту (нітрати, нітрити) та гомоцистеїн — для визначення ендотеліальної дисфункції.

На основі кількісного моніторингу сумарної концентрації нітратів та нітритів (NOx) (за норму приймають $0,300 \pm 0,014$ ммоль/л) у венозній крові нами запропонований спосіб періопераційної діагностики ступеня та стадії ГПН (заявка № u201412528 від 21.11.2014 р.): при значенні $0,35-0,37 \pm 0,011$ ммоль/л діагностують компенсований ступінь ГПН, латентну стадію печінкової дисфункції; при значенні $0,44-0,46 \pm 0,013$ ммоль/л — субкомпенсовану стадію, легкий ступінь ГПН; при значенні $0,58-0,61 \pm 0,02$ ммоль/л — стадію декомпенсації, що відповідає середньому ступеню ГПН; при значенні $0,67-0,7 \pm 0,017$ ммоль/л — термінальну стадію печінкової функції, що відповідає тяжкому ступеню ГПН.

Синдром ендогенної токсемії у хворих на ГПБЕ з ЦД оцінювався за динамікою специфічних маркерів ендогенної токсемії (молекули середньої маси (МСМ), сорбційної здатності еритроцитарних мембран, лейкоцитозу та розрахункових індексів лейкоцитарної формули (лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛІІ) для стратифікації ступеня ендотоксикозу та непрямой оцінки тяжкості імунної дисфункції, модифіковані лейкоцитарні індекси інтоксикації), адаптивних інтегральних індексів, що поєднують у собі зміни показників лейкоцитарної формули та окремих лабораторно-біохімічних показників (лейкоцитозу та ШОЕ — гематологічний показник інтоксикації Васильєва, значення загального білка та ЛІІ Кальф-Каліфа — індекс агресії, індекс імунотоксикозу (Новикова Р.И.) — індекс співвідношення абсолютної кількості лімфоцитів до значення вмісту МСМ на довжині хвилі 254 нм (МСМ 254)).

Ступінь перекисного окислення ліпідів оцінювався за динамікою рівня проміжних (дієнові кон'югати (ДК)) та кінцевих (малоновий діальдегід (МДА)) його продуктів.

Інтегральна оцінка процесів ПОЛ здійснювалася шляхом визначення розрахункових індексів: 1) індекс ризику ліпопероксидації — співвідношення рівня МДА та значення холестерину крові; 2) індекс ендогенної токсемії (ІЕТ) — співвідношення ДК та

рівня МСМ (ДК/МСМ), що поєднує динаміку проміжних продуктів ПОЛ та МСМ; 3) співвідношення МСМ та МДА (МСМ/МДА).

Ступінь печінкової дисфункції визначали за вмістом загального холестерину, загального білка та вмістом альбумінів, трансаміназ — аланінаміно-трансферази (АлАТ) (маркер цитолізу гепатоцитів), основна маса якої сконцентрована в цитоплазмі гепатоцитів, та аспартатамінотрансферази (АсАТ) (маркер мітохондріальної дисфункції гепатоцитів), яка сконцентрована в мітохондріях гепатоцитів, з розрахунком коефіцієнта де Рітіса (АсАТ/АлАТ), сечовини, креатиніну, загального, прямого та непрямого білірубину, фібриногену та альбуміно-фібриногенного коефіцієнта.

Для обробки отриманих результатів наукової роботи сформовано базу даних на основі *Microsoft Excel*, де матеріали групувалися згідно з обраним фільтром за контингентами (з можливістю розшифрування, які групи та дані обиралися за ознаками). Усі статистичні розрахунки проводилися за допомогою вбудованих ліцензійних пакетів аналізу даних та описової статистики в програмах *Microsoft Excel 2007* та *Statistica 6.0*. Усі отримані в роботі кількісні дані спочатку перевіряли на тип їх розподілу за методом Колмогорова — Смирнова і Лільефорса. Оскільки абсолютна більшість цих даних підпадали під критерії нормального розподілу згідно з законом Гауса, то для опису центральної тенденції обрано середнє арифметичне \pm стандартна похибка ($M \pm m$), а для оцінки вірогідності відмінностей отриманих результатів і перевірки нульової гіпотези — параметричний t -тест (критерій Стьюдента) для залежних чи незалежних вибірок даних. Статистична обробка категорійних (якісних) даних проводилася шляхом розрахунку частоти поширення ознак на 100 обстежених (100 %), а перевірка вірогідності різниці даних у групах порівняння здійснювалася шляхом розрахунку критерію відповідності χ^2 .

Результати

Нами було здійснене порівняння маркерів цитопатичної гіпоксії в основній та ретроспективній групах та з показниками групи порівняння (донори), що дозволяло визначити основні закономірності динаміки досліджуваних параметрів унаслідок патологічного процесу, дати обґрунтовані рекомендації щодо патогенетичної оптимізації протоколу консервативного супроводу та визначити його ефективність.

Набрякова (інтерстиційна) форма ГПБЕ характеризувалася вірогідними змінами динаміки карбонільних груп, вмісту аргініну та аденозиндезамінази в основній та ретроспективній групах порівняно з групою порівняння на фоні фізіологічних коливань решти досліджуваних маркерів цитопатичної гіпоксії, а саме: ксантину, гіпоксантину, ксантиноксидази, ксантиндегідрогенази, нітратів, нітритів, гомоцистеїну.

При госпіталізації до хірургічної клініки динаміка карбонільних груп, які є предиктором ката-

болічної переорієнтації метаболізму та критерієм тяжкості окисної модифікації сироваткових білків під впливом панкреатогенного ендотоксикозу, була такою: група порівняння ($58,3 \pm 2,51$) — неструктурна патологія підшлункової залози супроводжується прогресивним зростанням в основній на 30 % ($75,80 \pm 2,94$; $t = 3,87$; $p < 0,001N$) та ретроспективній групі на 31,4 % ($76,60 \pm 3,12$; $t = 4,01$; $p < 0,001N$) (зростання в середньому на 30,7 %), визначають засади майбутньої метаболічної дисфункції печінки, що за умови відсутності адекватного періопераційного консервативного впливу є сприятливим фактором для розвитку гострої печінкової недостатності в умовах зростання операційно-анестезіологічного ризику.

Результати дослідження вмісту аргініну (безальтернативний метаболічний субстрат діяльності гепатоцитів) свідчили, що розвиток набрякової форми ГПБЕ характеризується вірогідним зменшенням його рівня, що визначає та доповнює метаболічні засади майбутнього формування печінкової дисфункції за умови ГПБЕ у хворих на ЦД, що доводить значення діабетичної компрометації печінкової паренхіми: в основній на 17,76 % ($57,40 \pm 1,78$; $t = 4,53$; $p < 0,001N$) та в ретроспективній групі на 18,34 % ($57,00 \pm 1,74$; $t = 4,72$; $p < 0,001N$) (зменшення в середньому на 18,05 %). Ці дані про виникаючий дефіцит аргініну є вирішальними щодо визначення пріоритетів якісного складу консервативного лікування пацієнтів із ГПБЕ для профілактики функціональних порушень печінки при супутньому ЦД.

Патологічні зміни концентрації АДА (індикатор дисфункції мітохондрій гепатоцитів та маркер гострої печінкової недостатності) підтверджують, що гостре інтерстиційне запалення підшлункової залози супроводжується вірогідним зростанням концентрації АДА порівняно з групою порівняння ($19,10 \pm 0,91$). Наявність ЦД у хворого з ГПБЕ є фактором обтяження, оскільки це супроводжується прогресивним зростанням концентрацій АДА: в основній на 37,2 % ($26,20 \pm 1,11$; $t = 2,7$; $p < 0,01$) та ретроспективній групі на 40,3 % ($26,80 \pm 1,12$; $t = 2,95$; $p < 0,01$) (збільшення в середньому на 38,75 %). Ці дані свідчать про патологічний вплив панкреатогенного ендотоксикозу на функціональну спроможність печінки в умовах ГПБЕ і при ЦД, оскільки тривалий діабетичний анамнез сприяє зростанню операційно-анестезіологічного ризику та ризику післяопераційних ускладнень (органні, поліорганні дисфункції).

Таким чином, набрякова форма ГПБЕ, що виникає у хворих із ЦД, характеризується раннім виникненням лабораторних ознак токсичного ушкодження паренхіми печінки патологічно зміненими метаболічними процесами під впливом панкреатогенного ендотоксикозу, що вимагає відповідних змін та корекцій існуючих консервативних (періопераційних) програм лікування, оскільки в основі виникаючої дисфункції печінки лежать структурні засади, а саме токсичне пошкодження мітохондріального

апарату гепатоцитів, що обґрунтовує доцільність пріоритетного превентивного використання поліфункціонального мембрано- та органопротектора з мультимодальними гомеостатичними ефектами — препарату Берлітїон®, який в умовах діабетасоційованих метаболічних порушень та специфічної органної компрометації дозволяє здійснювати превентивну корекцію зумовлених ферментною токсемією порушень гомеостазу, зокрема впливати на метаболічні та ішемічно-реперфузійні механізми формування печінкової дисфункції, що є особливо актуальним в післяопераційному періоді, після здійснення ендоскопічної біліарної декомпресії, з метою профілактики постдекомпресійних дисфункцій печінки, основною причиною яких є гіпоксичні та ішемічно-реперфузійні чинники негативного впливу на скомпрометовані ЦД порушення портопечінкової гемодинаміки.

Крім цього, зроблено висновок, що якщо в умовах уже набрякової форми ГПБЕ формуються структурно-метаболічні засади розвитку та подальшого прогресування, зокрема в післяопераційному (постдекомпресійному) періоді, печінкової дисфункції, то за умови деструктивних форм призначення препарату Берлітїон® є нагальною необхідністю вже не стільки з превентивною, як з лікувальною метою. Формується новий періопераційний пріоритет щодо використання препарату Берлітїон® у рутинній практиці лікування деструктивних форм ГПБЕ.

Використання оптимізованих технологій консервативного лікування у хворих на ЦД з набряковою формою ГПБЕ основної групи дозволяє здійснити превентивну метаболічну корекцію виявлених порушень (зсуви по карбонільних групах, патологічні рівні аргініну та аденозиндезамінази) на 4-ту добу консервативного лікування, натомість засоби традиційної консервативної терапії відновлюють стан після аналогічних порушень до 7-ї доби, причому при збереженні виявленої закономірності: найшвидше відновлюється рівень аргініну (до 2-ї доби), потім значення карбонільних груп і, нарешті, уміст аденозиндезамінази. Таким чином, використання запропонованого комплексу консервативних заходів дозволяє відновити звичний режим гомеостазу у хворих із набряковою формою ГПБЕ за наявності ЦД на три доби швидше порівняно з традиційними засобами в ретроспективній групі хворих.

Дослідження динаміки маркерів ендотеліальної дисфункції (сумарна концентрація нітритів та нітратів, гомоцистеїн) встановило, що їх кількісні зміни мають диференційно-діагностичне значення для розмежування деструктивних і недеструктивних форм ГПБЕ, оскільки за умов набрякової (недеструктивної) форми ГПБЕ (в основній і ретроспективній групах) досліджувані показники вірогідно не різнилися ($p > 0,05$) від аналогічних значень у групі порівняння (нітрати та нітрити — $0,300 \pm 0,014$; гомоцистеїн — $9,60 \pm 0,58$). Вірогідна різниця маркерів ендотеліальної дисфункції з'являється у хворих з відокремленим некротичним ГПБЕ (в основній

збільшення рівня на 18 % ($0,354 \pm 0,014$; $t = 2,73$; $p < 0,01N$), ретроспективній — зростання рівня на 18,7 % ($0,356 \pm 0,014$; $t = 2,83$; $p < 0,01N$); у середньому рівень зріс на 18,35 %) на відміну від значень гомоцистеїну, коли ця різниця визначається при відмежованій формі ГПБЕ (група порівняння — $9,60 \pm 0,58$, основна група — $14,50 \pm 0,71$ (зростання становить 51 %), ретроспективна група — $14,70 \pm 0,73$ (зростання становить 53 %), у середньому рівень зростання становив 52 %).

Подібний принцип диференційної лабораторної діагностики клініко-морфологічних форм ГПБЕ використаний нами при створенні діагностичного способу, у якому при госпіталізації як предиктор використане визначення в сироватці крові хворого прозапального інтерлейкіну-2, маркерів клітинного імунітету CD25, CD95 та секреторного імуноглобуліну А: для набрякової форми характерні 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 ГПБЕ у хворих на ЦД використання опрацьованого комплексу консервативних заходів в основній групі хворих дозволяє відновити порушений баланс у системі маркерів цитопатичної гіпоксії до 7-ї доби від початку консервативного лікування, натомість традиційні технології консервативного лікування в ретроспективній групі дозволили досягнути подібних результатів до 10-ї доби від початку лікування. Слід відмітити збереження виявленої закономірності відновлення діагностованих метаболічних порушень, які простежувалися у хворих із набряковою формою панкреатиту, а саме: спочатку відновився вміст аргініну, потім карбонільних груп, зрештою стабілізувалася концентрація аденозиндезамінази (маркер мітохондріальної дисфункції гепатоцитів), і, нарешті, відновлюються показники ендотеліальної дисфункції — значення сумарної концентрації нітратів і нітритів та рівень гомоцистеїну, що є свідченням структурно-метаболічного впливу препарату Берлітїон® на метаболічно-гомеостатичну та структурну (клітинно-субклітинний рівень) ланки патогенезу гострої печінкової недостатності у хворих на ГПБЕ в умовах її компрометації ЦД.

У хворих на поширені форми некротичного ГПБЕ до патологічних зрушень системного метаболізму долучається катаболізм пуринових нуклеотидів у вигляді прогресуючого зростання рівня ксантину та гіпоксантину: в основній ($13,20 \pm 0,84$; $t = 6,04$; $p < 0,001N$; рівень зростає на 83,8 %) та ретроспективній ($13,40 \pm 0,86$; $t = 6,48$; $p < 0,001N$; рівень зростає на 86,6 %) групах (середній рівень зростання становить 85,2 %). Отримані дані підтверджують положення про етапність порушень системи гомеостазу, коли при збільшенні площі панкреонекрозу поглиблюються метаболічні зсуви (стадія субкомпенсації), ідентифікуючи органні дисфункції. Подібні дослідження маркерів катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантин та гіпоксантин) дозволяють

здійснювати діагностику відокремлених та поширених форм некротичного ГПБЕ.

Обговорення

Результатом використання представленого комплексу консервативних технологій у хворих із ЦД основної групи з поширеною формою некротичного ГПБЕ є корекція виявлених метаболічних порушень до 10-ї доби від початку консервативного лікування, натомість засоби традиційного (базового, протокольного) лікування дозволяють стабілізувати дисфункцію гомеостазу до 14-ї доби при збереженні виявленої закономірності, коли останнім відновлювався рівень ксантину та гіпоксантину (сигнальні маркери активного катаболізму пуринових нуклеотидів), що свідчить про субклітинні порушення, які виникають у хворих із поширеним некрозом підшлункової залози: карбонільні групи — це наслідок окисної модифікації сироваткових білків, динаміка аргініну — це відображення зменшення вмісту в сироватці крові безальтернативного метаболічного субстрату для клітин печінки, зростання рівня аденозиндезамінази — свідчення мітохондріальної дисфункції у вигляді альтерації мітохондрій, унаслідок чого відбувається руйнація клітин (цитоліз), маркери ендотеліальної дисфункції свідчать про каскад системного запалення та цитокінової агресії на тлі мікроциркуляторних порушень, що відображає метаболічну основу диференційної діагностики деструктивних та недеструктивних форм ГПБЕ, і, нарешті, вміст ксантину та гіпоксантину (маркери стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів) є показником ядерної дезінтеграції гепатоцитів, що є морфологічною та структурною основою печінкової недостатності у хворих з некротичним ГПБЕ.

Крайній ступінь (стадія декомпенсації) системних порушень організації гомеостазу спостерігається у хворих із субтотально-тотальними формами ГПБЕ, коли на тлі попередніх метаболічних порушень діагностується зростання сироваткових концентрацій ферментів, що відповідальні за утилізацію продуктів катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантинооксидаза, ксантиндегідрогеназа), які в процесі своєї діяльності продукують реактивні форми кисню, що стимулює оксидантний стрес. Крім цього, враховуючи внутрішньоклітинне розташування цих ферментів (у гепатоцитах), зростання їх концентрації є свідченням активного цитолізу печінки, що є додатковим критерієм органної (печінкової) недостатності. Так, значення КО та КДГ при набряковому ГПБЕ, відокремленому та поширеному панкреонекрозу вірогідно не різняться ($p > 0,05$) від значень групи порівняння ($2,59 \pm 0,14$), і лише у хворих із субтотально-тотальним панкреонекрозом (група контролю — $3,10 \pm 0,14$; $t = 2,54$; $p < 0,05N$) концентрація перевищує фізіологічну норму, а за наявності у хворого супутнього ЦД ці патологічні процеси набувають ще більш стрімкого характеру, коли аналогічні значення в основній ($3,72 \pm 0,15$; $t = 3,02$; $p < 0,01$; збільшення становить 43,6 %) та ретроспективній групах ($3,76 \pm 0,15$; $t = 3,22$;

$p < 0,01$; збільшення становить 45,17 %) перевищують показники в групі контролю (середнє вихідне значення перевищення від норми становить 44,39 %).

Можливості запропонованого комплексу консервативних методів дозволили стабілізувати стан хворих на ЦД із субтотально-тотальним ураженням підшлункової залози внаслідок ГПБЕ у хворих основної групи до 14-ї доби від початку консервативного лікування, натомість подібних результатів у хворих ретроспективної групи не отримано, оскільки технології традиційної консервативної терапії не дозволили здійснити очікувану метаболічну корекцію до сигнального терміну забору біохімічного матеріалу (кров) на дослідження. Рівень маркерів стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів та ступінь активації регулюючої їх ферментної системи (ксантинооксидаза та ксантиндегідрогеназа) вірогідно різнилися порівняно з контрольними значеннями, що свідчило про існуючу загрозу органної (печінкової) недостатності у хворих ретроспективної групи. Це відображалось в результатах біохімічних досліджень і є структурно-морфологічною основою печінкової недостатності (спочатку цитоліз гепатоцитів, потім дисфункція мітохондрій та їх альтерація, потім пошкодження ядерного апарату гепатоцитів).

Перебіг ГПБЕ у хворих із ЦД має свої відмінності. Вони виражаються, по-перше, в епідеміологічних особливостях гендерного розподілу (у контрольній групі (ГПБЕ без ЦД) співвідношення пацієнтів жіночої та чоловічої статі становило 3 : 1 (72 і 28 % відповідно), що співвідноситься з епідеміологічними особливостями поширеності в популяції жовчокам'яної хвороби та її ускладнень; в основній та ретроспективній групах (ГПБЕ при ЦД) спостерігається вірогідно інше значення гендерного співвідношення, а саме 1 : 1 (46,9 і 53,1 %, а також 48,3 і 51,7 % жінок і чоловіків відповідно по групах). По-друге, відрізняється клінічний перебіг унаслідок меншої інтенсивності больового синдрому через діабетичну полінейропатію (основна група 78,3 %, ретроспективна 82,4 %) та діагностичну пріоритетність гострих диспептичних проявів не на користь патології підшлункової залози, а на користь декомпенсації ЦД, що призводить до утруднень в об'єктивній оцінці вихідної тяжкості стану хворих, відстрочення в госпіталізації в спеціалізовані профільні (хірургічні) стаціонари (збільшення питомої ваги пацієнтів, госпіталізованих у хірургічну клініку після перших 24 годин від початку захворювання, з 37 % хворих контрольної (без ЦД) групи до 14 % хворих основної та ретроспективної груп (до 24 годин — 37, 14 % відповідно; упродовж 24–48 годин — 25, 16 % відповідно; упродовж 48–72 годин — 18, 33 % відповідно; після 72 годин — 20, 37 % відповідно), що нівелює можливості ранньої ініціальної протективної терапії в межах концепції обриву панкреонекрозу; до високої частоти виникнення плевропульмональних ускладнень (основна та ретроспективна група — 26 (21,31 %), контрольна група — 5 (12,5 %)). Усе це вимагає корекції

лікувально-діагностичної доктрини та розробки принципово нових лікувальних підходів, одним із яких є використання цілеспрямованої медикаментозної доставки на основі підготовлених ліпосом, що виконують функцію адресного антибактеріального транспорту та гепатопротекції, ефективність якої підтверджується вірогідною динамікою маркерів цитопатичної гіпоксії, зокрема аденозиндезамінази, печінкової дисфункції та ендогенної токсемії.

Висновки

1. Наявність ГПБЕ у хворих із ЦД супроводжується послідовними та закономірними змінами в системі маркерів синдрому цитопатичної гіпоксії, ступінь тяжкості цього дисбалансу корелює з морфологічними змінами в підшлунковій залозі та динамікою маркерів ендотоксикозу та печінкової недостатності. Так, набрякова форма ГПБЕ у хворих на ЦД супроводжується зростанням рівня карбонільних груп на 30,7 %, АДА на 38,75 % та зниженням вмісту аргініну на 18,05 %; відокремлений панкреонекроз характеризується додатковим підвищенням маркерів ендотеліальної дисфункції (нітратів та нітритів на 18,35 %, гомоцистеїну на 52 %), які в цьому контексті відіграють роль допоміжного диференційно-діагностичного предиктора, що розмежовує деструктивні та недеструктивні форми ГПБЕ; поширений панкреонекроз характеризується додатковим зростанням маркерів стимульованого катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантину і гіпоксантину на 85,2 %); субтотально-тотальний панкреонекроз — зростанням рівня системи ферментів, що регулюють метаболізм пуринових нуклеотидів (ксантинооксидаза та ксантиндегідрогеназа — на 44,39 %).

2. Закономірність динаміки маркерів цитопатичної гіпоксії дозволяє їх використання як структурно-метаболічних предикторів порушень функціональної активності печінки та поліорганної недостатності в подальшому у хворих із некротичними формами ГПБЕ на тлі ЦД.

3. Методи традиційної (базисної, протокольної) терапії не дозволяють здійснювати ефективну превентивну корекцію виявлених метаболічних порушень у системі балансу маркерів цитопатичної гіпоксії. Включення до стандартних схем консервативного лікування набрякової форми гострого панкреатиту системного поліфункціонального метаболічного коректора (препарат Берлітрон®) дозволяє здійснити корекцію зумовлених ферментною токсемією порушень гомеостазу, зокрема вплинути на метаболічні та ішемічно-реперфузійні механізми формування печінкової дисфункції, які за умови деструктивних форм вимагають додаткового застосування препаратів групи низькомолекулярних гепаринів (препарат Цибор®) для корекції гемореологічних порушень на системному та інтраорганному рівнях. Запропонований комплекс оптимізованої консервативної терапії дозволяє здійснити ефективну та своєчасну метаболічну корекцію, а саме: при набряковій формі ГПБЕ на 4-ту добу, при відокремленій формі некротичного ГПБЕ на 7-му добу, при

поширеній формі на 10-ту добу, при субтотально-тотальній формі некротичного ГПБЕ на тлі ЦД на 14-ту добу від початку консервативного лікування.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. Grinchuk FV. Nosotropic, clinical and tactical features in peritonitis and comorbidity. *Kharkivska hirurgichna shkola*. 2010;6(44):47-9. (in Ukrainian).
2. Demidov VM, Demidov SM. Expansion of diagnostic arsenal for professionals in the terms of suspicion of acute inflammatory process. *Hirurgiya Ukrainy*. 2013;4(48):213-20. (in Ukrainian).
3. Zaporozhchenko BS, Muravyov PT, Gorbunov AA, et al. Metabolic correction approaches in the surgical holiatry of patients with the complicated acute destructive pancreatitis. *Medychni perspektyvy*. 2012;17(1):73-6. (in Ukrainian).
4. Miminoshvili OI, Antoniuk OS, Ukrainskiy VV, Yaroshak SV, Nesterenko AF. Prevalence and clinics of disfunction and insufficiency of different organs at acute pancreatitis. *Medychni perspektyvy*. 2012;17(1):84-7. (in Russian).
5. Mishalov VG, Markulan LY, Matveev RM. Results of treatment of patients with acute pancreatitis. *Hirurgiya Ukrainy*. 2015;1(53):84-9. (in Ukraine).
6. Iftodiy AH, Hrebeniuk VI, Bilyk OV, Bilookyj OV, editors. *Optimizacija dii protimikrobnih preparativ u kompleksnomu hirurgichnomu likuvanni zapal'nih procesiv pozapechinkovih zhovchnih protok ta pidshlunkovoi zalozj [Optimization of action of antimicrobial preparations in the surgical holiatry of inflammatory processes of extrahepatic bilious channels and pancreas]*. Chernivtsi: Bukrek, 2014. 312 p. (in Ukrainian).
7. Shano VP, Zaitseva ES, Eretskaya RV, et al. Features of glycemia correction in patients after abdominal operations. *Ostryje i neotlozhnye sostoyaniya v praktike vracha*. 2014;1:16-9. (in Russian).
8. Sypluyvyj VO, Robak VI, Yevtushenko DV, et al. Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis: criteria that determine the results of treatment. *Visnyk Vinnytskogo natsional'nogo medychnogo universytetu*. 2014;18(1):136-9. (in Ukrainian).
9. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1254-1263. PMID: 21741922. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.073.
10. Rüttinger D, Kuppinger D, Hölzwimmer M, Zander S, 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;204(1):28-36.
11. Fitz S, Hackert T, Hartwig W, Rossmannith F, Strobel O, et al. Bacterial translocation and infected pancreatic necrosis in acute necrotizing pancreatitis derives from small bowel rather than from colon. *Am J Surg*. 2010;200(1):111-7. PMID: 20637344. doi: 10.1016/j.amjsurg.2009.08.019.
12. Davis P, Hayden J, Springer J, Bailey J, Molinari M, Johnson P. Prognostic factors for morbidity and mortality in elderly patients undergoing acute gastrointestinal surgery. *Can J Surg*. 2014;57(2):44-52. PMID: 24666459. doi: 10.1503/cjs.006413.

Отримано 20.03.2017 ■

Саволюк С.І.¹, Томашевский Я.В.²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев, Украина

²Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винницкий городской центр хирургии печени, внепеченочных желчных протоков и поджелудочной железы, Винницкая городская клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Винница, Украина

Особенности лечебной тактики и периоперационного сопровождения острого панкреатита билиарной этиологии у больных с сахарным диабетом

Резюме. *Цель работы* — клинично-лабораторная оценка эффективности традиционных и оптимизированных лечебно-диагностических технологий при остром панкреатите билиарной этиологии у больных сахарным диабетом (СД). *Материалы и методы.* В статье проанализированы результаты лечения 122 больных с СД, у которых возник острый панкреатит билиарной этиологии. Лабораторный анализ проводился в пределах мониторинга маркеров цитопатической гипоксии в зависимости от морфологической формы острого панкреатита и эффективности оптимизированного и традиционного лечебного комплексов консервативной терапии. *Результаты.* Острый панкреатит билиарной этиологии у больных с СД сопровождается последовательными закономерностями дисбаланса при 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 характеризуется повышением маркеров эндотелиальной дисфункции (нитратов и нитритов на 18,35 %, гомоцистеина на 52 %); распространенный панкреонекроз характеризуется увеличением маркеров стимулированного катаболизма пуриновых нуклеотидов (ксантина и гипоксантина на 85,2 %); субтотально-тотальный панкреонекроз — увеличением уровня соответствующих ферментов (ксантинооксидазы и ксантиндегидрогеназы) на 44,39 %. Закономерность динамики маркеров цитопатической гипоксии позволяет их

использование в качестве предикторов функциональной недостаточности печени и полиорганной недостаточности у больных с некротическими формами острого панкреатита билиарной этиологии на фоне сахарного диабета. **Выводы.** Методы традиционной терапии не позволяют совершить эффективную коррекцию выявленных нарушений при цитопатической гипоксии, эндотоксикоза и печеночной дисфункции. Предложенный комплекс оптимизированной консервативной терапии позволяет осуществить эффективную и своевременную их коррекцию, а именно: при отежной форме на четвертые сутки, при ограниченном панкреонекрозе — на седьмые, при распространенном панкреонекрозе — на десятые, при субтотально-тотальном поражении — на четырнадцатые сутки от начала консервативного лечения. Дополнение стандартных схем лечения отежной формы острого панкреатита системным полифункциональным метаболическим корректором позволяет осуществить коррекцию вызванных ферментной токсемией нарушений гомеостаза, в частности повлиять на метаболические и ишемически-реперфузионные механизмы формирования печеночной дисфункции, которые при условии деструктивных форм требуют дополнительного применения препаратов группы низкомолекулярных гепаринов для воздействия на гемореологические нарушения на системном и интраорганном уровнях.

Ключевые слова: острый панкреатит билиарной этиологии; сахарный диабет; цитопатическая гипоксия; печеночная дисфункция; эндотоксикоз; методы эндоскопической шадящей билиарной декомпрессии

S.I. Savoliuk¹, Y.V. Tomashevsky²

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

²Pyrogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia City Center of Surgery of Liver, Extrahepatic Bile Ducts and Pancreas, Vinnytsia City Clinical Emergency Hospital, Vinnytsia, Ukraine

Features of medical tactics and its perioperative medications in acute pancreatitis of biliary etiology in diabetic patients

Abstract. *Background.* The aim of the study was clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of traditional and optimized therapeutic and diagnostic technologies in acute pancreatitis of biliary etiology in diabetic patients with diabetes mellitus. *Materials and methods.* The article analyzes the results of treatment of 122 diabetic patients with acute biliary pancreatitis. Laboratory analysis was conducted within the monitoring cytopathic hypoxia markers, depending on the morphological forms of acute pancreatitis and effectiveness of optimized and traditional standard therapy. *Results.* The results indicate that acute pancreatitis of biliary etiology in diabetic patients was accompanied by a consistent pattern of imbalance in the cytopathic hypoxia system, which is determined by the severity of the pancreatic morphological changes. Interstitial form was accompanied by high levels of carbonyl group by 30.7 %, 38.75 % for adenosine deaminase and decreased level of arginine to 18.05 %; localized pancreatic necrosis was characterized by increased endothelial dysfunction markers (nitrates and nitrites to 18.35 %, homocysteine 52 %); diffuse pancreatic necrosis was characterized by increased markers of stimulated catabolism of purine nucleotides (xanthine and hypoxanthine to 85.2 %); subtotal-total pancreatic necrosis — increased levels of relative enzymes (xan-

thine oxidase and xanthine dehydrogenase) to 44.39 %. Pattern dynamics violations of cytopathic hypoxia markers allows use them as the predictors of functional liver failure and multiple organ failure in diabetic patients with necrotic forms of acute biliary pancreatitis. **Conclusions.** Standard treatment methods do not allow effectively correct cytopathic hypoxia, endotoxemia and hepatic failure. Proposed optimized complex of conservative therapy allow effectively and timely correction them, namely in the interstitial form on day 4, localized pancreatic necrosis on day 7, diffuse pancreatic necrosis on day 10, subtotal-total form on the 14th day after the medical treatment started. Supplementation of standard treatment regimens for the edematous form of acute pancreatitis with a systemic multifunctional metabolic corrector allow impact the homeostatic disorders caused by enzyme toxemia, in particular metabolic and ischemic-reperfusion mechanisms of hepatic dysfunction formation that, under the condition of destructive forms, requires additional drugs of low molecular weight heparins for the recovery of hemorheological features at at the systemic and intraorgan levels.

Keywords: acute pancreatitis of biliary etiology; diabetes mellitus; cytopathic hypoxia; hepatic failure; endotoxemia; methods of sparing endoscopic biliary decompression