

УДК 616-08:616.37-002:616-084:616-36

DOI: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115746

Саволук С.І.<sup>1</sup>, Томашевський Я.В.<sup>2</sup>, Мельник Т.О.<sup>2</sup><sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Вінницький 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

## Лікування та профілактика печінкової дисфункції при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13(7):478-485. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115746

**Резюме. Мета роботи** — оцінка ефективності традиційних та оптимізованих програм комплексного лікування та профілактики клініко-лабораторних проявів печінкової дисфункції при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет шляхом спостереження динаміки маркерів цитопатичної гіпоксії, системи еритроноутворення та обміну заліза. **Матеріали та методи.** Робота побудована на аналізі результатів комплексного лікування 122 хворих на цукровий діабет, у яких виник гострий панкреатит біліарної етіології (ГПБЕ). Лабораторний аналіз здійснювався в межах моніторингу маркерів цитопатичної гіпоксії, системи еритроноутворення та обміну заліза залежно від морфологічної форми гострого панкреатиту та ефективності оптимізованого та традиційного лікування. **Результати.** Інтерстиційна форма гострого панкреатиту біліарної етіології в умовах цукрового діабету характеризується вірогідними змінами динаміки карбонільних груп, умісту аргініну та аденозиндезамінази на фоні фізіологічних коливань решти досліджуваних маркерів цитопатичної гіпоксії, констатовані ознаки вираженого функціонального залізододефіцитного стану у вигляді мікроцитозу та гіпохромії. Виникнення некрозу паренхіми підшлункової залози різної площини залежно від морфологічної форми гострого панкреатиту біліарної етіології супроводжується вірогідними ознаками абсолютного залізододефіцитного стану різного ступеня інтенсивності та негативною динамікою показників ендотеліальної дисфункції при відокремленій формі. У хворих на поширений некротичний гострий біліарний панкреатит у патологічні зрушення системного метаболізму долучається катаболізм пуринових нуклеотидів — відбувається зростання рівнів ксантину та гіпоксантину. Стадія декомпенсації системних порушень гомеостазу спостерігається у хворих із субтотально-тотальними формами, коли додатково діагностується зростання концентрацій ферментів, що відповідальні за утилізацію продуктів катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа), які здатні до продукції реактивних форм кисню, стимулюючи оксидативний стрес. **Висновки.** Перебіг ГПБЕ у хворих із цукровим діабетом супроводжується закономірними змінами маркерів синдрому цитопатичної гіпоксії, системи еритроноутворення та обміну заліза, ступінь тяжкості цих порушень має пряму кореляцію з площею морфологічних змін у підшлунковій залозі та динамікою маркерів печінкової недостатності, що дозволяє використовувати їх як прогностичні та диференціально-діагностичні критерії. За допомогою методів протокольної терапії не можна усунути наявні метаболічні порушення, а це вимагає включення до стандартних схем консервативного лікування набрякової форми ГПБЕ системного поліфункціонального метаболічного коректора (препарат Берлітрон<sup>®</sup>) для системної превентивної корекції гомеостазу та механізмів ескалації проявів печінкової дисфункції, що за наявності деструктивних форм вимагають додаткового застосування групи низькомолекулярних гепаринів (препарат Цибор<sup>®</sup>) для відновлення гемореологічних та гемокоагуляційних порушень на системному та інтраорганному рівнях.

**Ключові слова:** гострий панкреатит біліарної етіології; цукровий діабет; цитопатична гіпоксія; система еритроноутворення; обмін заліза; печінкова дисфункція; лікування; профілактика; метаболічна корекція

## Вступ

Незважаючи на сучасні досягнення клінічної фармакології та інтенсивної терапії, розробку малоінвазивних інтервенційних (ендоскопічні та лапароскопічні та їх гібридне поєднання шляхом асистуючих операцій) хірургічних технологій лікувально-діагностичного спрямування та їх агресивне впровадження поряд із традиційними оперативними методами, суттєвого покращення результатів лікування хворих із гострим панкреатитом біліарної етіології (ГПБЕ) не спостерігається, що засвідчується аналізом останніх вітчизняних та закордонних публікацій [1–4].

На наш погляд, остаточне розв'язання цієї наукової проблеми лежить у площині вдосконалення методів діагностики, прогнозування перебігу та розвитку ускладнень ГПБЕ, зокрема гострої печінкової недостатності, ініціація якої є пусковим механізмом каскаду наступної поліорганної дисфункції. Це призведе до модифікації тактичних поглядів та оптимізації засобів багатовекторної, патогенетично спрямованої, превентивної консервативної терапії [4–6].

Анемія і, як логічний наслідок, прогресуюча цитопатична гіпоксія, що виникає в пацієнтів із гострим панкреатитом як за умови асептичного неускладненого, так і септичного ускладненого перебігу, трактується як анемія хронічного запалення, оскільки має імуніопосередкований механізм індукції, напряду пов'язаний із збільшенням продукції цитокінів, які негативно впливають на ключові ланки еритропоезу, залежно від стадій імунного дистрес-синдрому, що супроводжує перебіг гострого панкреатиту: 1) зменшення циркулюючого та доступного для кровотворення заліза з розвитком відносного, функціонального залізодефіциту внаслідок збільшення захвату макрофагами двовалентного заліза та гальмування його віддачі макрофагами в кров'яне русло через зміни в експресії (зменшення феропортину та збільшення феритину); 2) зменшення всмоктування заліза у дванадцятипалій кишці внаслідок зростання синтезу в печінці гострофазового білка гепсидину, що обумовлює абсолютний залізодефіцит; 3) зменшення синтезу еритропоетину в нирках; 4) зменшення чутливості еритропоезу до еритропоетину внаслідок зменшення експресії відповідних рецепторів на мембрані клітин-попередників; 5) пригнічується диференціація і проліферація клітин еритроїдного паростка внаслідок локальної стимуляції утворення вільних радикалів сусідніми макрофагоподібними клітинами та системної їх циркуляції внаслідок цитопатичної гіпоксії та оксидативно-нітрозативного дистресу асептичного та септичного генезу [5, 7].

З огляду на це заслуговують на увагу дослідження та діагностично-лікувальний супровід механізмів ініціації та розвитку прогресуючої цитопатичної гіпоксії та анемічного синдрому у хворих із ГПБЕ навіть за умови неускладненого перебігу, особливо в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД),

враховуючи наявні діабет-асоційовані зміни мікроциркуляторного русла, системні гемореологічні та гемокоагуляційні порушення та ступінь існуючої тканинної гіпоксії на тлі порушення всіх видів обміну та системних метаболічних зсувів при тривалому діабетичному анамнезі різного ступеня тяжкості та компенсації, що ставить під сумнів ефективність базисних принципів традиційної консервативної терапії щодо багатовекторності запобіжного впливу на всі ланки патогенезу прогресування патологічного процесу в підшлунковій залозі та заочеревинній клітковині у хворих на ГПБЕ при наявності ЦД [5–7].

Хронічні порушення мікроциркуляції, тривало існуюча тканинна гіпоксія, метаболічна дисфункція печінки у вигляді її жирової дистрофії та гепатозу та субклінічний імуніодефіцит гуморальної та клітинної ланок є факторами, що сприяють виникненню гнійно-запальних та органних ускладнень ГПБЕ при наявності ЦД. Це висуває нові вимоги щодо принципів та якісного складу інтенсивної терапії та критеріїв діагностичного моніторингу за перебігом патологічного процесу та ефективністю консервативних заходів у цього складного контингенту ургентних хворих [6].

Поряд із цим предметом дискусій залишається питання об'єктивного визначення ступеня тяжкості стану хворих на ГПБЕ та його гнійно-запальних та органних ускладнень, особливо за наявності супутнього ЦД, оскільки критерії існуючих оціночних шкал не розраховані на підрахунок балів при наявності системних та тривалих порушень гомеостазу, що не дає вірогідної інформації про стан хворого та не дозволяє реалізовувати наявні тактичні принципи стосовно поєднаної патології у хворих на ГПБЕ та потребує узгодженості чинних протоколів та клінічних рекомендацій, оскільки наявні порушення гомеостазу при ЦД утруднюють індивідуалізацію вибору технологій хірургічного втручання [2, 4].

**Мета роботи** — оцінка ефективності традиційних та оптимізованих програм комплексного лікування та профілактики клініко-лабораторних проявів печінкової дисфункції при гострому панкреатиті біліарної етіології у хворих на цукровий діабет шляхом спостереження динаміки маркерів цитопатичної гіпоксії, системи еритропоезу та обміну заліза.

## Матеріали та методи

У статті аналізуються результати комплексного клініко-лабораторного спостереження 122 хворих на ЦД із ГПБЕ.

Дизайн дослідження: основна (64) та ретроспективна (58) групи (це групи хворих на ГПБЕ на тлі ЦД), група контролю (40 хворих на ГПБЕ без ЦД) та група порівняння (30 донорів-добровольців).

В основну групу ввійшли 64 хворі (середній вік —  $62,10 \pm 10,15$  року): жінок — 30 (46,9 %; середній вік —  $64,20 \pm 9,17$  року), чоловіків — 34 (53,1 %; середній вік —  $60,30 \pm 10,86$  року). У всіх пацієнтів основної групи ГПБЕ виник на тлі ЦД:

I типу — 14 (21,9 %), II — 50 (78,1 %). У 85,9 % випадків (55 хворих) ЦД верифікований у середньому за  $16,50 \pm 9,79$  року до актуальної госпіталізації, тоді як у 9 пацієнтів (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 формою тяжкості: ЦД легкої форми зустрічається в 4 % хворих (3), середня форма — 41 % (26), тяжка — 55 % (35). Під час госпіталізації в стадії компенсації ЦД перебували 2 хворі (3,2 %), у більшості випадків (96,8 % — 62) констатована субкомпенсація (60,8 % — 39) та декомпенсація (36,0 % — 23) ЦД, у тому числі в 10,9 % хворих (7) — 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 наявні супутні захворювання, які погіршували прогноз й ускладнювали перебіг основного захворювання. У структурі супутньої патології домінували хвороби системи кровообігу (57,6 %), сечостатевої системи (11,7 %), органів травлення (6,1 %), крові і 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 %).

У ретроспективну групу ввійшли 58 хворих (середній вік —  $61,20 \pm 10,72$  року): жінок — 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 ГПБЕ виник на тлі ЦД: I типу — 14 хворих (23,8 %), II — 44 (76,2 %). У 86,2 % пацієнтів (50) ЦД верифікований у 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 формою тяжкості: ЦД легкої форми виявлений у 5 % хворих (4), середня форма — 37 % (21), тяжка — 57 % (33). Під час госпіталізації в стадії компенсації ЦД перебували 3 хворі (5,1 %), в більшості випадків (94,9 % — 55) констатована субкомпенсація (60,1 % — 35) та декомпенсація (34,8 % — 20) ЦД, у тому числі в 8,6 % випадків (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 і 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 %) та 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 виявлений у 10 осіб, некротичний ГПБЕ — у 30, розподіл за КТ-площею панкреонекрозу: відокремлений панкреонекроз — 10 пацієнтів, поширений — 10, субтотально-тотальний — 10.

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

Ступінь цитопатичної гіпоксії визначали за вмістом карбонільних груп для оцінки катаболічно-анаболічної спрямованості метаболізму; за рівнем аргініну оцінювали існуючий чи виникаючий дефіцит незамінного метаболічного субстрату гепатоцитів, що слугує непрямою ознакою ступеня печінкової дисфункції; за аденозиндезаміназою визначали ступінь мітохондріальної дисфункції гепатоцитів; за продуктами метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) та відповідальними за їх розщеплення ферментами (ксантинооксидаза, ксантиндегідрогеназа) оцінювали динаміку енергетичного дефіциту на клітинному та субклітинному рівнях; ендотеліальну дисфункцію визначали за метаболітами оксиду азоту (нітрати, нітрити) та гомоцистеїну.

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 аспартатаміно-трансферази (АсАТ) (маркер мітохондріальної дисфункції гепатоцитів), що сконцентрована в мітохондріях гепатоцитів, із розрахунком коефіцієнта де Рітіса (АсАТ/АлАТ), сечовини, креатиніну, загального, прямого та непрямого білірубіну, фібриногену та альбуміно-фібриногенового коефіцієнта та на основі кількісного моніторингу сумарної концентрації нітратів та нітритів (NOx) (патент на корисну модель № 98858): при  $0,350\text{--}0,370 \pm 0,011$  ммоль/л діагностують компенсований ступінь гострої печінкової недостатності (ГПН), латентну стадію печінкової дисфункції;  $0,440\text{--}0,460 \pm 0,013$  ммоль/л — субкомпенсовану стадію печінкової дисфункції, легкий ступінь ГПН;  $0,58\text{--}0,61 \pm 0,02$  ммоль/л — стадію декомпенсації печінкової функції, що відповідає середньому ступеню ГПН;  $0,670\text{--}0,700 \pm 0,017$  ммоль/л — термінальну стадію печінкової дисфункції, що відповідає тяжкому ступеню ГПН.

Оцінка показників еритроциту включала: кількість еритроцитів (RBC), гемоглобіну (HGB) та гематокриту (HCT), середній об'єм еритроцитів (MCV), середній вміст гемоглобіну в 1 еритроциті (MCH), середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (MCHC), ширину розподілення еритроцитів (RDW), вміст гемоглобіну в ретикулоцитах (CHr),



ступінь проникності мембран еритроцитів (СЗЕ), оцінювали форму еритроцитів — здатність до деформації (ступінь деформованості) (індекс подовження на стрес) та здатність до агрегації (індекс агрегації). Оцінка обміну заліза: сироватковий вміст заліза (Fe), феритину (Фр) (оцінка вмісту Fe в депо), трансферину (Тр) та ступінь його насичення залізом (НТЗ), розчинних рецепторів до Тр та відношення концентрації розчинних рецепторів Тр до log Фр.

В основній групі консервативна протекція печінкової діяльності впродовж всього періопераційного терміну доповнена впливом на структурно-метаболичні засади морфофункціонального стану печінки, що безпосередньо впливають на критичні процеси в клітинах (цитопатична гіпоксія та система еритронону).

Вищезазначене здійснено шляхом застосування поліфункціонального мембрано- та органопротектора з мультимодальними гомеостатичними ефектами — препарату Берлітрон<sup>®</sup>, що в умовах діабет-асоційованих метаболических порушень та специфічної органної компрометації дозволяє здійснювати превентивну корекцію та відновлювати зумовлені ферментною токсемією порушення гомеостазу, зокрема метаболическі та ішемічно-реперфузійні механізми формування печінкової дисфункції, що особливо актуальне в післяопераційному періоді, після здійснення ендоскопічної біліарної декомпресії, із метою профілактики постдекомпресійних дисфункцій печінки, основною причиною яких є гіпоксичні та ішемічно-реперфузійні чинники негативного впливу на скомпрометований ЦД гепаточит, порушень порто-печінкової гемодинаміки.

Комплексні ефекти препарату Берлітрон<sup>®</sup> у хворих основної групи доповнювалися методом захищеного ліпосомного транспорту медикаментозних чинників (антибіотики, гепатопротектори) шляхом системного впливу підготовлених ліпосом для створення високих терапевтичних концентрацій у гепатопанкреатобіліарній зоні для профілактики біліарної транслокації, післяопераційного холангіту та проявів печінкової дисфункції (патент № 84479). Метод заснований на використанні властивостей фосфатидилхоліну (ліпін), що є безальтернативним метаболическим субстратом для підтримки фізіологічної діяльності гепатоцитів, для транспорту в гепатобіліарну зону антибіотиків; це дозволяє досягти подвійного кумулятивного ефекту: 1) вирішується проблема створення в печінці високих бактерицидних концентрацій антибактеріальних засобів, які згідно із фармакокінетикою виводяться через жовч, сануючи біліарний тракт та забезпечуючи лікування та профілактику біліарних запальних ускладнень; 2) здійснюється адресний протективний вплив на паренхіму печінки з метою лікування та профілактики проявів печінкової дисфункції.

Із метою інтеграції та посилення лікувальних ефектів щодо гепатопротекції були використані методи проєкційного та регіонарного фізіотерапевтичного впливу в післяопераційному періоді (маг-

нітотерапія, ДМХ-терапія, внутрішньотканинний та інтраорганний електрофорез), системна озонотерапія та регіонарна холезоноперфузія, застосовані методи еферентної детоксикації — ультрафіолетове внутрішньовенне опромінення крові, дискретний плазмаферез, ентеросорбція, холесорбція при біліарному дренажуванні (патент № 85118, 85126, 87890, 87887).

Враховуючи, 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»), пріоритетним є використання низькомолекулярних гепаринів класу беміпаринів (препарат Цибор<sup>®</sup>) у дозах відповідно до діагностованого тромбоемболічного ризику. Призначення препарату Цибор<sup>®</sup> необхідне переважній більшості пацієнтів із набряковою формою ГПБЕ, а за умови деструктивних форм потрібне обов'язкове застосування препарату Цибор<sup>®</sup>, 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 дренажування, переважно малоінвазивними технологіями (ендобіліарне стентування, папілотомія чи папілосфінктеротомія з назобіліарним 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 інтрабіліарної холезоноперфузії, що доповнювалися проєкційним фізіотерапевтичним впливом.

Для обробки отриманих результатів наукової роботи сформовано базу даних на основі Microsoft Excel, матеріали групувалися згідно з обраним фільтром за контингентами (із можливістю розшифрування, які групи та дані обиралися за ознаками). Усі статистичні розрахунки проводили 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 Ліллієфорса. Оскільки абсолютна більшість цих даних підпадала під критерії нормального розподілу згідно із законом Гауса, 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  $\chi^2$ .

## Результати та обговорення

Для визначення основних закономірностей динаміки маркерів цитопатичної гіпоксії, системи еритроциту та обміну заліза, що будуть основою для патогенетичної оптимізації консервативного протоколу та оцінки його ефективності, здійснювався порівняльний аналіз між значеннями основної та ретроспективної груп та з показниками групи порівняння (донори).

При набряковій (інтерстиційній) формі ГПБЕ в умовах ЦД були вірогідні зміни динаміки карбонільних груп, вмісту аргініну та аденозиндезамінази в основній та ретроспективній групах у зіставленні з групою порівняння на фоні фізіологічних коливань решти досліджуваних маркерів цитопатичної гіпоксії.

Так, спостерігалася прогресивне зростання в середньому на 30,7 % значення карбонільних груп (в основній групі — на 30 % ( $75,80 \pm 2,94$ ,  $t = 3,87$ ,  $p < 0,001N$ ) та ретроспективній — на 31,4 % ( $76,60 \pm 3,12$ ,  $t = 4,01$ ,  $p < 0,001N$ )), що свідчило про катаболічну переорієнтацію метаболізму та було критерієм тяжкості окисної модифікації сироваткових білків під впливом панкреатогенного ендотоксикозу й визначало засади майбутньої метаболічної дисфункції печінки, яка за умови відсутності адекватної корекції є фактором ініціації печінкової недостатності.

За динамікою аргініну констатували значення діабетичної компретації печінкової паренхіми та визначали засади майбутнього формування печінкової дисфункції за умови ГПБЕ у хворих на ЦД: зниження на 17,76 % ( $57,40 \pm 1,78$ ,  $t = 4,53$ ,  $p < 0,001N$ ) в основній та на 18,34 % — у ретроспективній ( $57,00 \pm 1,74$ ,  $t = 4,72$ ,  $p < 0,001N$ ) групах (зменшення в середньому на 18,05 %). Це свідчить, що виникаючий дефіцит аргініну є ключовим у виборі якісного складу ініціальної інфузійної терапії при ГПБЕ для профілактики дисфункції печінки при супутньому ЦД.

Динаміка індикатора дисфункції мітохондрій гепатоцитів та маркера ГПН АДА в умовах гострого інтерстиційного запалення підшлункової залози на тлі ЦД супроводжувалася вірогідним зростанням в середньому на 38,75 %, в основній — на 37,2 % ( $26,20 \pm 1,11$ ;  $t = 2,7$ ,  $p < 0,01$ ) та ретроспективній — на 40,3 % ( $26,80 \pm 1,12$ ;  $t = 2,95$ ,  $p < 0,01$ ). Наявність у хворого з ГПБЕ ЦД є фактором обтяження, оскільки це супроводжується прогресивним глибоким та грубим цитолізом в умовах панкреатогенного ендотоксикозу та є ознакою латентної дисфункції печінки в умовах ГПБЕ і при наявному ЦД, тому що тривалий діабетичний анамнез сприяє зростанню операційно-анестезіологічного ризику та ризику післяопераційних ускладнень (органні, поліорганні дисфункції).

Поряд із цим констатовані ознаки вираженого функціонального залізодефіцитного ста-

ну, який проявляється у вигляді мікроцитозу ( $MCV < 80$  мкм<sup>3</sup>) та гіпохромії ( $MCH < 27$  пг) та підтверджується значенням феритину в межах 100–300 мкг/л та зниженням НТЗ  $< 20$  %, що свідчить про фіксацію заліза в ретикулоендотеліальній системі за умови достатніх його запасів у депо та необхідність відповідної корекції гемореологічних та гіповолемічних порушень у межах протокольних схем консервативної терапії для хворих із набряковою формою ГПБЕ (патент на корисну модель № 7157 — схема: Берлітійон® + Цибор®). НТЗ є адекватним критерієм ефективності на етапах лікування та патогенетичної відповідності призначеної терапії наявним патологічним зрушенням.

Таким чином, набрякова форма ГПБЕ, що виникає у хворих із ЦД, характеризується ранньою появою ознак токсичного ушкодження паренхіми печінки, що вимагає відповідної корекції консервативних (періопераційних) програм лікування, оскільки в основі виникаючої дисфункції печінки лежать структурні засади (токсична дисфункція мітохондрій гепатоцитів), що обґрунтовує доцільність пріоритетного превентивного використання поліфункціонального мембрано- та органопротектора з мультимодальними гомеостатичними ефектами — препарату Берлітійон®, який в умовах діабет-асоційованих метаболічних порушень та специфічної органної компретації дозволяє здійснювати превентивну корекцію та відновлення зумовлених ферментною токсемією порушень гомеостазу, зокрема метаболічних та ішемічно-реперфузійних механізмів формування печінкової дисфункції, що особливо актуальне в післяопераційному періоді після ендоскопічної біліарної декомпресії, з метою профілактики постдекомпресійних дисфункцій печінки.

Крім цього, зроблено висновок: якщо за наявності набрякової форми ГПБЕ формуються структурно-метаболічні засади розвитку та подальшого прогресування, зокрема, в післяопераційному (постдекомпресійному) періоді печінкової дисфункції, то при деструктивних формах призначення препарату Берлітійон® є нагальною необхідністю не стільки з превентивною метою, скільки з лікувальною; усе це формує новий періопераційний пріоритет щодо використання препарату Берлітійон® у рутинному лікуванні деструктивного ГПБЕ.

Використання оптимізованих технологій консервативного лікування у хворих на ЦД із набряковою формою ГПБЕ основної групи дозволяє здійснити превентивну метаболічну корекцію виявлених порушень (зсуви за карбонільними групами, аргініном та аденозиндезаміназою) на 4-ту добу консервативного лікування (на 3 доби раніше); засоби традиційної консервативної терапії відновлюють аналогічні порушення до 7-ї доби, причому відновлення відбувається при збереженні виявленої закономірності: найшвидше відновлюється рівень аргініну (до 2-ї доби), потім значення карбонільних груп і, нарешті, вміст АДА.

Виникнення некрозу паренхіми підшлункової залози різної площини залежно від морфологічної

форми ГПБЕ супроводжується вірогідними ознаками абсолютного залізодефіцитного стану. Відокремлена форма ГПБЕ (некроз паренхіми в межах 10–30 %) характеризується всіма ознаками залізодефіцитної анемії: зниження вмісту феритину ( $< 100$  мкг/л), НТЗ  $< 20$  % (18 %), сироваткового заліза, підвищення трансферину, який за умови некрозу паренхіми підшлункової залози відіграє функцію системного запального маркера, та кількості розчинних рецепторів до трансферину; відношення концентрації розчинних рецепторів трансферину до  $\log$  феритину  $> 2$  (високе).

При наявності відокремленого некротичного ГПБЕ у хворих на ЦД використання опрацьованого комплексу консервативних заходів в основній групі 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: спочатку відновився вміст аргініну, потім — карбонільних груп, зрештою стабілізувалася концентрація аденозиндезамінази (маркер мітохондріальної дисфункції гепатоцитів), нарешті, нівелювалася ендотеліальна дисфункція — нормалізувалися значення сумарної концентрації нітратів і нітритів та рівень гомоцистеїну, що є свідченням структурно-метаболічного впливу препарату Берлітрон® на метаболічно-гомеостатичну та структурну (клітинно-субклітинний рівень) ланки патогенезу гострої печінкової недостатності у хворих на ГПБЕ в умовах її компрометації проявами ЦД.

У хворих на поширений некротичний ГПБЕ в патологічні зрушення системного метаболізму долучається катаболізм пуринових нуклеотидів: зростає ксантин та гіпoxантин на 85,2 % (в основній  $(13,20 \pm 0,84, t = 6,04, p < 0,001N)$  — на 83,8 % та ретроспективній групі  $(13,40 \pm 0,86, t = 6,48, p < 0,001N)$  — на 86,6 %), що підтверджує етапність порушень гомеостазу, коли в міру збільшення площі панкреонекрозу поглиблюються метаболічні зсуви (стадія субкомпенсації), що дозволяють підвищити якість діагностики відокремлених та поширених форм некротичного ГПБЕ.

За наявності поширеної форми ГПБЕ (некроз паренхіми в межах 30–50 %) прояви залізодефіцитної анемії прогресують у зв'язку з різноспрямованими впливами цитокінів унаслідок імунного дистрес-синдрому, що обумовлює всі ознаки анемії хронічного запалення: підвищення рівня феритину, що відіграє роль системного запального медіатора, зниження НТЗ та сироваткового заліза, значення трансферину та кількість розчинних рецепторів до трансферину перебувають в межах норми у зіставленні з групою порівняння та контролю, відношення концентрації розчинних рецепторів трансферину до  $\log$  феритину  $< 1$  (низьке).

Використання консервативних технологій у хворих із ЦД основної групи з поширеною формою некротичного ГПБЕ дозволило відновити виявлені метаболічні порушення до 10-ї доби від початку консервативного лікування (на 4 доби раніше), натомість засоби традиційного (базового, протокольного) лікування дозволяють стабілізувати дисфункцію гомеостазу до 14-ї доби.

Стадія декомпенсації системних порушень гомеостазу спостерігається у хворих із субтотально-тотальними формами ГПБЕ, коли додатково діагностується зростання концентрацій ферментів, які відповідальні за утилізацію продуктів катаболізму пуринових нуклеотидів (ксантинооксидаза, ксантиндегідрогеназа), що здатні до продукції реактивних форм кисню, що стимулює оксидативний стрес. Так, значення ксантинооксидази та ксантиндегідрогенази при набряковому ГПБЕ, відокремленому та поширеному панкреонекрозу вірогідно не відрізняються ( $p > 0,05$ ) від значень групи порівняння  $(2,59 \pm 0,14)$ , 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 при наявності у хворого супутнього ЦД ці патологічні процеси стають ще більш виражені — збільшення на 44,39 % (в основній  $(3,72 \pm 0,15, t = 3,02, p < 0,01)$  — на 43,6 % та ретроспективній групі  $(3,76 \pm 0,15, t = 3,22, p < 0,01)$  — на 45,17 %).

При наявності субтотально-тотальної форми ГПБЕ (некроз паренхіми в межах  $> 50$  %) прояви абсолютного залізодефіциту поглиблюються у зв'язку із зростанням ступеня активності цитокінової агресії в межах фаз імунного дистрес-синдрому: значення феритину — в межах показників групи порівняння та контролю, показники НТЗ, трансферину та сироваткового заліза знижені, кількість розчинних рецепторів до трансферину збільшується, а їх відношення до  $\log$  феритину  $> 2$  (високе).

Запропонований комплекс консервативних методів дозволив стабілізувати стан хворих на ЦД із субтотально-тотальним ураженням підшлункової залози внаслідок ГПБЕ основної групи до 14-ї доби від початку консервативного лікування, подібних результатів у хворих ретроспективної групи не отримано.

## Висновки

1. Перебіг ГПБЕ у хворих із ЦД супроводжується закономірними змінами маркерів синдрому цитопатичної гіпоксії, системи еритроцитів та обміну заліза, ступінь тяжкості цих порушень має пряму кореляцію з морфологічними змінами в підшлунковій залозі та динамікою маркерів печінкової недостатності, що дозволяє використовувати їх як прогностичні та диференційно-діагностичні критерії.

2. За допомогою методів протокольної терапії не можна усунути наявні метаболічні порушення, що вимагає включення до стандартних схем консервативного лікування набрякової форми ГПБЕ системного поліфункціонального метаболічно-



го коректора (препарат Берлітiон®) для системної превентивної корекції гомеостазу та механізмів ескаляції проявів печінкової дисфункції, які за умови деструктивних форм вимагають додаткового застосування групи низькомолекулярних гепаринів (препарат Цибор®) для відновлення гемореологічних порушень на системному та інтраорганному рівнях.

**Конфлікт інтересів.** Не заявлений.

## References

1. Boiko VV, Lykhman VN, Merkulova EV, et al. Repeat- ed operative interventions at open and closed tactics of treatment of destructive pancreatitis. *Harkivs'ka hirurgichna shkola*. 2017;2(83):62-65. (in Russian).
2. Zaporozhchenko BS, Borodaev IE, Kachanov VN, et al. A certain technical approaches to the surgical treatment of acute severe pancreatitis. *Visnyk Vinnyc'kogo nacional'nogo medychnogo universytetu*. 2016;20(1):202-206. (in Russian).

3. Dronov OI, Koval's'ka IO, Gorlach AI, Zadorozhnja KO. Modern surgical approaches in treatment of acute pancreatitis. *Klinichna hirurgija*. 2016;10(892):27-30 (in Ukrainian).

4. Kryvoruchko IA, Antonova MS. Prognostication of probability of lethal result and origin of postoperative complications at surgical treatment of patients with abdominal sepsis. *Galyc'kyj likars'kyj visnyk*. 2016;23(3):36-38. (in Ukrainian).

5. Mishalov VG, Markulan LYU, Matveev RM. Outcomes for acute necrotizing pancreatitis treatment in the early phase with standard membrane plasmapheresis. *Hirurgija Ukrai'ny* 2015;4:33-38. (in Ukrainian).

6. Tamm TI, Datzenko BM, Zakharchuk AP, et al. Special features of clinics, diagnostics and treatment of acute cholecystitis in patients with diabetes mellitus. *Visnyk Vinnyc'kogo nacional'nogo medychnogo universytetu*. 2017;21(1):46-48. (in Ukrainian).

7. Khomiak IV, Rotar OV, Petrovsky GG, Rotar VI, Hrushko OI. Endotoxin aggression in intestinal failure syndrome in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Hirurgija Ukrai'ny*. 2016;2:51-55. (in Ukrainian).

Отримано 11.09.2017 ■

Саволук С.И.<sup>1</sup>, Томашевский Я.В.<sup>2</sup>, Мельник Т.А.<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Винницкий 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

## Лечение и профилактика печеночной дисфункции при остром панкреатите билиарной этиологии у больных с сахарным диабетом

**Резюме.** *Цель работы* — оценка эффективности традиционных и оптимизированных программ комплексного лечения и профилактики клинко-лабораторных проявлений печеночной дисфункции при остром панкреатите билиарной этиологии у больных сахарным диабетом на основе наблюдения динамики маркеров цитопатической гипоксии, системы эритрона и обмена железа. *Материалы и методы.* Работа основана на анализе результатов комплексного лечения 122 больных с острым панкреатитом билиарной этиологии на фоне сахарного диабета. Лабораторный анализ проводился для мониторинга маркеров цитопатической гипоксии, системы эритрона и обмена железа в зависимости от морфологической формы острого панкреатита и эффективности оптимизированного и традиционного лечения. *Результаты.* Интерстициальная форма острого панкреатита билиарной этиологии в условиях сахарного диабета характеризуется достоверными изменениями динамики карбонильных групп, содержания аргинина и аденозиндезаминазы на фоне физиологических колебаний остальных исследуемых маркеров цитопатической гипоксии, констатированы признаки выраженного функционального железодефицитного состояния в виде микроцитоза и гипохромии. Возникновение некроза паренхимы поджелудочной железы различной площади в зависимости от морфологической формы острого панкреатита билиарной этиологии сопровождается достоверными признаками абсолютного железодефицитного состояния различной степени интенсивности и отрицательной динамикой показателей эндотелиальной дисфункции при ограниченной форме панкреонекроза. У больных с распространенным некротическим острым билиарным панкреатитом в патологические сдвиги си-

стемного метаболизма вовлекается катаболизм пуриновых нуклеотидов — происходит рост уровней ксантина и гипоксантина. Стадия декомпенсации системных нарушений гомеостаза наблюдается у больных с субтотальными формами, когда дополнительно диагностируется рост концентраций ферментов, ответственных за утилизацию продуктов катаболизма пуриновых нуклеотидов (ксантинооксидаза, ксантиндегидрогеназа), способных к продукции реактивных форм кислорода, что стимулирует оксидативный стресс. **Выводы.** Течение острого панкреатита билиарной этиологии у больных сахарным диабетом сопровождается закономерными изменениями маркеров синдрома цитопатической гипоксии, системы эритрона и обмена железа, степень тяжести этих нарушений имеет прямую корреляционную связь с площадью морфологических изменений в поджелудочной железе и динамикой маркеров печеночной недостаточности. С помощью методов протокольной терапии нельзя устранить имеющиеся метаболические нарушения, необходимо включение в стандартные схемы консервативного лечения отечного острого билиарного панкреатита системного мультифункционального метаболического корректора (Берлітiон®) для системной превентивной коррекции гомеостаза и механизмов эскаляции проявлений печеночной недостаточности, которая при наличии некротических форм требует применения низькомолекулярных гепаринів (Цибор®) для восстановления гемореологических и гемокоагуляционных нарушений на системном и інтраорганному рівнях. **Ключевые слова:** острый панкреатит билиарной этиологии; сахарный диабет; цитопатическая гипоксия; система эритрона; обмен железа; печеночная дисфункция; лечение; профилактика; метаболическая коррекция

S.I. Savoliuk<sup>1</sup>, Ya.V. Tomashevsky<sup>2</sup>, T.O. Melnik<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>M.I. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia Municipal Center of Liver Surgery, Extrahepatic Bile Ducts and Pancreas, Vinnytsia Clinical City Hospital of Emergency Medical Care, Vinnytsia, Ukraine

### Treatment and prevention of hepatic failure in acute biliary pancreatitis in patients with diabetes mellitus

**Abstract. Background.** The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of traditional and optimized programs for integrated treatment and prevention of clinical and laboratory manifestations of hepatic dysfunction in acute biliary pancreatitis in patients with diabetes mellitus by observing the dynamics of markers of cytopathic hypoxia, erythron system and iron metabolism. **Materials and methods.** The work is based on the analysis of the results of the comprehensive treatment of 122 patients with acute biliary pancreatitis against the background of diabetes mellitus. Laboratory analysis was performed to monitor markers of cytopathic hypoxia, erythron system and iron metabolism depending on the morphological form of acute pancreatitis and the effectiveness of optimized and traditional treatment. **Results.** The interstitial form of acute biliary pancreatitis in diabetes mellitus is characterized by significant changes in the dynamics of carbonyl groups, the content of arginine and adenosine deamination on the background of physiological fluctuations of the remaining markers of cytopathic hypoxia, and the signs of a distinct functional iron deficiency state in the form of microcytosis and hypochromia were detected. The emergence of pancreatic parenchyma necrosis of different planes, depending on the morphological form of acute biliary pancreatitis, is accompanied by reliable evidence of an absolute iron deficiency state of varying intensity and negative dynamics of indicators of endothelial dysfunction with a separate form. In patients with widespread necrotizing acute biliary pancreatitis, the pathological changes in the systemic metabolism

are associated with the catabolism of purine nucleotides — the growth of xanthine and hypoxanthine levels. The stage of decompensation of systemic disorders of homeostasis is observed in patients with subtotal-total forms, when additional increase in the concentrations of enzymes responsible for utilization of the products of purine nucleotide catabolism (xanthine oxidase, xanthine dehydrogenase) capable of producing reactive oxygen species, stimulating oxidative stress. **Conclusions.** The course of acute biliary pancreatitis in patients with diabetes mellitus is accompanied by regular changes in the markers of the syndrome of cytopathic hypoxia, the erythron system and iron metabolism, the severity of these disorders has a direct correlation with the area of morphological changes in the pancreas and the dynamics of markers of liver failure. Using the methods of protocol therapy, you can not carry out preventive correction of existing metabolic disorders that requires the inclusion into the standard conservative treatment for edema form of acute biliary pancreatitis of systemic multifunctional metabolic corrector (Berlithion®) for systemic preventive correction of homeostasis and mechanisms of escalation of hepatic insufficiency manifestations, which, in the presence of necrotic forms, requires additional application of low molecular weight heparins (Zibor®) for the restoration of hemorheological and hemocoagulative disorders on the systemic and intraorganic levels.

**Keywords:** acute biliary pancreatitis; diabetes mellitus; cytopathic hypoxia; erythron system; iron metabolism; hepatic failure; treatment; prevention; metabolic correction