

**<sup>1,2</sup>Муравйов П. Т., <sup>1,2</sup>Кирпичнікова К. П., <sup>2</sup>Кузнецова Г. С., <sup>1,2</sup>Шевченко В. Г., <sup>1</sup>Хархурі Макрем  
ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ  
ГОЛІВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ ХОЛЕМІЇ****<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет (м. Одеса)****<sup>2</sup>КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської обласної ради (м. Одеса)****gemostatik@gmail.com**

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження виконане відповідно до НДР кафедри хірургії № 2 ОНМедУ «Пошук, розробка і впровадження новітніх методів профілактики і лікування хірургічних та онкологічних захворювань органів гепатопанкреатодуоденальної зони та шлунково-кишкового тракту» (№ державної реєстрації 0109У008575).

**Вступ.** Проблема хірургічного лікування хворих із патологією панкреатобіліарної зони на тлі гіпербілірубінемії й досі не втратила своєї актуальності через неухильний зріст захворюваності на хронічний панкреатит та рак голівки підшлункової залози [1,2,3]. Радикальні хірургічні втручання у хворих із осередковою патологією панкреатобіліарної зони, що супроводжуються обструктивною жовтяницею, пов'язані з високим ризиком ускладнень та періопераційної летальності – до 20-30% [2,3,4,5].

Попри існуючі чисельні алгоритми та стандарти хірургічного лікування цієї групи важкохворих, зберігається розвиток таких ускладнень, як пострезекційна секреторна та інкреторна недостатність підшлункової залози, прояви системного впливу холемії у вигляді токсичного ураження життєво важливих органів та систем, одним з яких є порушення ланок системи гемостазу. За даними різних дослідників, геморагічні ускладнення у цих пацієнтів складають до 30-65% [1,2,3,6].

З метою корекції явищ гіпокоагуляції шляхом компенсації дефіциту вітаміну К нерідко застосовується замісна терапія. Обґрунтуванням цієї практики є те, що за умов обтураційної жовтяниці в верхніх відділах шлунково-кишкового тракту не вистачає, а то і взагалі відсутня жовч, що спричинює неправильне всмоктування жиророзчинних харчових продуктів (включаючи вітаміни). На практиці ступінь виснаження резервів вітаміну К оцінюють шляхом вимірювання функції згортання. Такий підхід акцентує увагу не на фактичному сироватковому рівні самого вітаміну, а на активності вітаміну К, що опосередковано відображає характер згортання крові. Втім, пацієнти з нормальним протромбіном можуть мати субнормальний рівень вітаміну К (субклінічний дефіцит вітаміну К), таким чином ризик виникнення у них кровотечі на етапі передопераційного скринінгу може бути недооцінений. Крім того при тривалій холемії стан гіпокоагуляції обумовлений впливом білірубину на процеси агрегації тромбоцитів та порушень біосинтезу функції печінки [3,4].

Для зменшення ризику кровотеч, обумовлених холемією, та поліпшення результатів радикального хірургічного лікування застосовують різні схеми передопераційної підготовки, зокрема передопераційну біліарну декомпресію (ПБД) [1]. Однак з літератури дуже важко отримати переконливі докази того,

що рутинне виконання цієї процедури суттєво поліпшує результати радикального хірургічного лікування хворих із обструктивною жовтяницею [2,3,4,5,7,8].

**Метою дослідження** було оцінити особливості функціонування системи гемостазу за умов холемії у хворих із осередковими захворюваннями панкреатобіліарної зони протягом періопераційного періоду.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження виконане на базі КНП «ООКМЦ» ООР (м. Одеса) протягом 2015-2019 років. Проаналізовано результати хірургічного лікування хворих із осередковими захворюваннями панкреатобіліарної зони, що були ускладнені механічною жовтяницею. У всіх випадках (n=272) хворим було виконане радикальне оперативне втручання в обсязі панкреатодуоденальної резекції: з приводу раку голівки підшлункової залози (n=218) та хронічного псевдотуморозного панкреатиту (n=54). Перед проведенням втручання всі пацієнти були розподілені у дві клінічні групи. У I (основну) групу увійшли 112 пацієнтів, яким підготовка до ПДР здійснювалася за власно розробленим алгоритмом із залученням консервативних заходів експрес-детоксикації та декомпресії жовчовивідних шляхів. У II (контрольній) групі – 160 пацієнтів – підготовка виконувалася лише за рахунок консервативної терапії, а декомпресія біліарної гіпертензії не проводилася. Середній вік пацієнтів склав 47,3±3,3 роки. Чоловіків було 141 (51,8%), жінок – 131 (48,2%).

Ступінь важкості механічної жовтяниці оцінювався згідно з класифікацією Гальперіна Є.І. (2014), визначальними критеріями при цьому були ступінь гіпербілірубінемії і тривалість жовтяничного періоду.

Вміст білірубину оцінювали на момент надходження до стаціонару, напередодні радикального оперативного втручання, а також в післяопераційному періоді за допомогою метода Йендрашіка-Клеггорна-Графа [3]. Одночасно проводили аналіз коагулограми на автоматичному аналізаторі AMS-600 (Білорусь). Тривалість кровотечі за Дюке визначали за допомогою голки Франка за стандартною методикою. Аналіз протейнограм виконували електрофоретичним методом.

У пацієнтів I групи перед оперативним втручанням проводили комплекс заходів, що передбачав традиційну черезпечінкову декомпресію біліарного дерева катетерами 6F або 9F під УЗ наведенням та плазмаферез від 2 до 6 сеансів, при цьому після першого сеансу плазмаферезу призначали перорально холеретик Холосас по 30-40 мл тричі на добу на тлі прийому холекінетиків у виде настою з кукурудзяних рілець та квиток пижми 3 рази на добу під постійним контролем показників цитолітичного та холестаичного синдромів (патент України №130491) [9]. Ефективність декомпресії оцінювали по об'ємній

швидкості виділення жовчі по дренажу, причому в якості оптимального цільового рівня прийнята величина 60-100 мл на добу, максимально прийнята – 300 мл на добу. Щоб уникнути явищ гепатаргії зниження швидкості виділення жовчі регулювали, об'ємна швидкість не перевищувала 50% від попереднього рівня, визначеного за 24 години до поточної доби.

Статистична обробка виконувалася методом дисперсійного аналізу з використанням програмного забезпечення Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США).

**Результати дослідження та їх обговорення.** При оцінці динаміки рівня білірубінемії на різних етапах спостереження встановлено, що на момент надходження до стаціонару у пацієнтів рівень загального білірубину у I групі склав  $274,3 \pm 5,9$  мкмоль/л, прямого –  $211,2 \pm 2,2$  мкмоль/л, непрямого –  $63,4 \pm 2,6$  мкмоль/л. У II групі вихідні рівні холемії були порівнюваними – загального білірубину –  $270,6 \pm 4,6$  мкмоль/л, прямого –  $206,3 \pm 2,4$  мкмоль/л, непрямого –  $64,1 \pm 2,6$  мкмоль/л (**рис. 1**).

Нами проведений аналіз (**рис. 1**) декременту холемії впродовж періоду передопераційної підготовки в обох групах. Як видно з наведеного **рисунку 1**, впродовж періоду підготовки хворих до виконання ПДР рівень білірубину зменшувався в обох групах, при чому при застосуванні оригінального комплексу декомпресійних заходів (основна група) декремент був майже вдвічі більший. В подальшому відбувалося поступове зниження вмісту білірубину.

Завдяки дотриманню застосування розробленого алгоритму детоксикації із застосуванням ПБД у хворих основної групи на третій день рівень білірубінемії склав в середньому  $185,1 \pm 2,4$  мкмоль/л, тоді як на п'ятий день після оперативного втручання – вже  $163,2 \pm 2,6$  мкмоль/л і напередодні ПДР –  $112,3 \pm 2,7$  мкмоль/л. У контрольній групі, де дотримувалися звичайного обсягу підготовки хворих до радикального оперативного втручання, вихідний рівень загального білірубину склав  $269,8 \pm 3,2$  мкмоль/л, на третій день –  $258,4 \pm 2,9$  мкмоль/л, на п'ятий –  $222,2 \pm 3,8$  мкмоль/л, а напередодні ПДР –  $198,3 \pm 3,3$  мкмоль/л.

Зміни вмісту прямого та непрямого білірубину були відповідними, при чому напередодні операції в основній групі показники склали відповідно  $79,0 \pm 1,6$  мкмоль/л та  $33,3 \pm 0,9$  мкмоль/л. У II групі напередодні оперативного втручання показник склав  $150,7 \pm 2,3$  мкмоль/л. Таким чином, у I групі після декомпресії декремент рівня загального білірубину склав  $\Delta = -59,1\%$ , прямого білірубину –  $\Delta = -62,5\%$ , а непрямого –  $\Delta = -47,6\%$ . Натомість, у II групі напередодні ПДР декремент рівня загального білірубину склав  $\Delta = -26,7\%$ , прямого білірубину –  $\Delta = -27,2\%$ , а непрямого –  $\Delta = -25,0\%$ .

Після виконання ПДР декремент білірубінемії в обох групах не перевищував 40% й склав у I групі  $32,7 \pm 2,8\%$ , а у II групі –  $27,4 \pm 1,6\%$ .

При зіставленні показників коагулограми та рівня холемії встановлено, що між ними існує негативні кореляційні зв'язки (**табл.**). При цьому максимальні

**Таблиця – Кореляційні зв'язки рівня холемії та показників коагулограми**

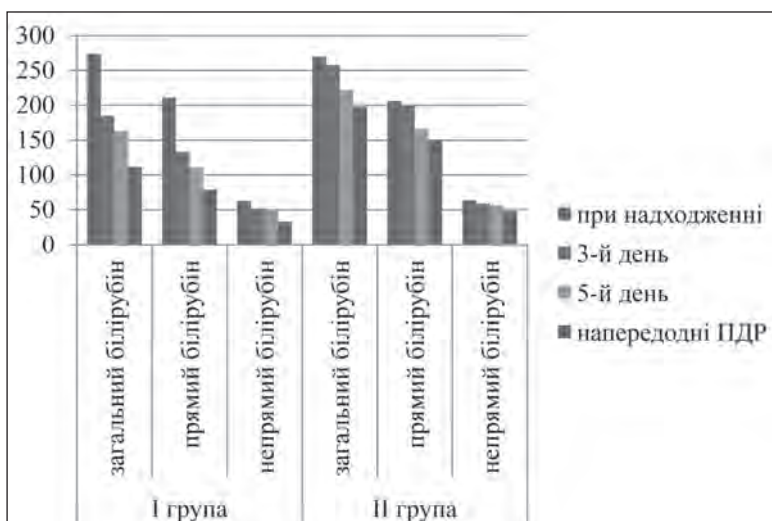
	ПТІ	МНС	ТЧ	ТК	фібриноген
Загальний білірубін	-0,71	-0,72	-0,58	-0,74	-0,49
Прямий білірубін	-0,73	-0,72	-0,54	-0,73	-0,51
Непрямий білірубін	-0,62	-0,63	-0,55	-0,65	-0,48

значення кореляції притаманні для показників протромбінового індексу (ПТІ) та міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), а також часу тривалентності кровотечі (ТК) за Дюке.

З літературних джерел відомо, що навіть невеликі кількості некон'югованого (непрямого) білірубину помітно впливають на тромбоцити людини. Білірубін міцно приєднується до тромбоцитів, викликаючи їх забарвлення у жовтий колір, агрегацію та вивільнення аденозину нуклеотидів. В нормі (при нормальному вмісті білірубину у крові) тромбоцити, як і інші клітини, захищені від дії білірубину завдяки його зв'язуванню з альбуміном. Агрегація тромбоцитів під дією білірубину є кальційзалежною і посилюється іонами калію.

Оскільки білірубін зв'язує білки плазми, це може суттєво впливати на білковий рецептор, як на поверхні мембрани тромбоцитів та й всередині тромбоцитів. У роботі Vitek L., Ostrow D. (2009) розглядається можливість транспорту білірубину з поверхні мембрани клітин на альбумін та інші білки всередині тромбоцитів. Зниження внутрішньоклітинної АДФ та АТФ та збільшення позаклітинного АДФ і АТФ після інкубації білірубину з тромбоцитами суспензії вказують на те, що непрямий (некон'югований) білірубін викликає вивільнення аденозину нуклеотиду з тромбоцитів. Вивільнений АДФ, ймовірно, і є безпосередньою причиною індукованої білірубіном агрегації тромбоцитів.

У зв'язку з цим значний інтерес викликало питання – як впливає диспротеїнемія, а саме дефіцит альбуміну, на властивості білірубину впливати на агрегацію тромбоцитів. Наявність помірної гіпоальбумінемії на момент надходження пацієнтів до стаціонару розцінюють як додатковий чинник поси-



**Рисунок 1 – Динаміка білірубінемії у хворих протягом підготовки до радикального оперативного втручання.**

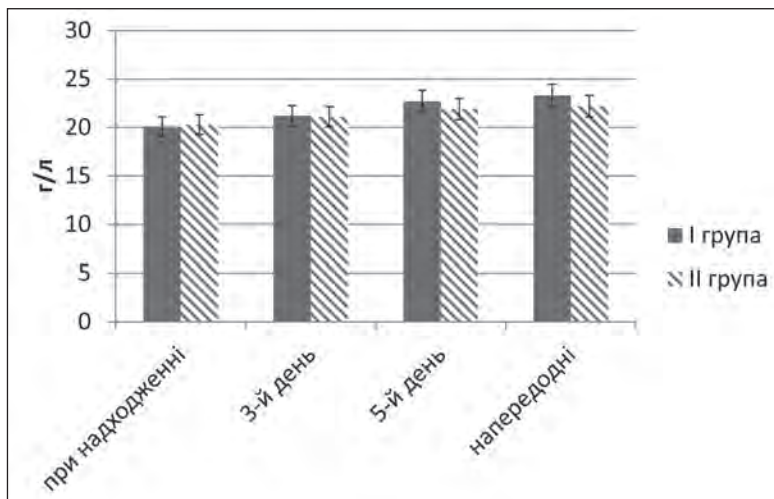


Рисунок 2 – Динаміка вмісту альбуміну у групах порівняння протягом передопераційного періоду.

лення жовтяниці. Дефіцит альбуміну призводить до зниження фіксації та транспортування вільного білірубину, що збільшує його надходження у тканини, та водночас ефекти щодо системи гемостазу [4,5].

У нашому дослідженні ознаки диспротеїнемії були визначені у всіх обстежених пацієнтів, що може пояснюватися токсичним впливом білірубину на білосинтезуючу функцію та проявами цитолітичного та мезенхімально-запального синдромів. Так, середній рівень загального білку склав  $48,2 \pm 2,4$  г/л, альбуміну –  $23,5 \pm 2,3$  г/л, альбумін-глобулінового співвідношення –  $0,95 \pm 0,08$ . При цьому як видно з **рисунка 2** вміст альбуміну та загального білку знаходився у реципрокних відношеннях із вмістом білірубину, при чому інкремент показника був вищим в основній групі.

Також певної уваги заслуговує залежність обсягу інтраопераційної крововтрати від ступеню компенсації органів та систем пацієнта напередодні оперативного втручання, тобто від виду та якості передопераційної підготовки. Завдяки запропонованому алгоритму передопераційної підготовки вдалося майже на 47,1% знизити середній об'єм крововтрати під час виконання оперативного втручання ( $497,3 \pm 285$  мл проти  $939,6 \pm 235$  мл в основній групі та в контрольній групі відповідно) і суттєво зменшити час оперативного втручання з  $389,8 \pm 38,4$  хвилин (контрольна група) до  $287,4 \pm 33,9$  хвилин (основна група).

За даними літератури при зл�акісних новоутвореннях підшлункової залози у хворих можуть спостерігатися явища гіперкоагуляції, однак в нашому дослідженні переважали гіпокоагуляційні зміни [10]. Втім, посилена активація однієї, чи обох ланок згортання, навіть при нормальному функціонуванні протизгортуючої системи, може привести до генералізованого тромбоутворення. Тому треба враховувати перевагу процесів тромбоутворення над процесами фібринолізу та розцінювати активацію агрегації тромбоцитів як додатковий фактор, що бере участь у забезпеченні гіперкоагуляції.

Особливою категорією були хворі, у яких протягом передопераційного періоду було діагностовано цукровий діабет (ЦД) 2 типу різного ступеня компенсації. Через невелику кількість хворих (22 хворих) ця вибірка не є репрезентативною, тому хотілося б

акцентувати увагу на загальних тенденціях зміну стану пацієнтів протягом інтра- та післяопераційного періоду. До цієї групи не були включені хворі із порушенням рівня глюкози натще та хворі із панкреатогенним (пострезекційним) діабетом.

Серед пацієнтів із ЦД 2 типу, тривалість діабету у 4 пацієнтів не перевищувала 1 року, наявність ЦД протягом 3 років відзначили 6 пацієнтів, протягом 5 років – 9 пацієнтів, і стаж діабету більше 10 років був у 3 досліджуваних пацієнтів.

Початково, легкий перебіг ЦД 2 типу спостерігався у 11 (50,0%) хворих, компенсація досягалася дієтотерапією і рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) був до 6,5%.

До операції, у 8 (36,4%) пацієнтів діабет 2 типу був середньої важкості в стадіях медикаментозної компенсації та субкомпенсації, рівень HbA1c не перевищував 7,5%. 5 пацієнтів, окрім дієтотерапії, отримували комбінацію двох пероральних цукрознижувальних препаратів – метформіну і препаратів сульфонілсечовини II-III генерації в середньо-терапевтичних дозах. Троє пацієнтів із ЦД 2 типу середнього ступеня важкості до комбінації таблетованих цукрознижувальних препаратів отримували ін'єкції людського генно-інженерного інсуліну середньої тривалості дії в дозі 0,2-0,25 Од/кг, що становило від 12 до 24 Од на добу.

У 3 пацієнтів (13,6%) із ЦД 2 типу був важкий перебіг захворювання, який супроводжувався наявністю виражених діабетичних мікро- та макроангіопатій. Двоє пацієнтів були в стадії декомпенсації з рівнем HbA1c > 8%, і дотримувались базисної схеми інсулінотерапії з добовою дозою 0,5-0,9 Од/кг. У цих хворих в передопераційний період субкомпенсація діабету була досягнута за рахунок корекції інсулінорезистентності препаратами метформіну в добовій дозі 1500-2000 мг.

Всі заходи, спрямовані на досягнення компенсації або субкомпенсації стану гіперглікемії проводилися паралельно з корекцією стану гіпербілірубінемії, причому тривалість їх проведення була взаємовизначальною.

Передопераційна підготовка включала в себе скасування раніше застосовуваних пероральних цукрознижувальних препаратів і переведення пацієнтів з ЦД 2 типу на інсулінотерапію. Інсулінотерапія передопераційного і інтраопераційного періоду здійснювалася людським інсуліном короткої дії під динамічним контролем глікемії, яка підтримувалася в діапазонах 7,8-10 ммоль/л і 6,7-11,2 ммоль/л, відповідно.

За даними багатьох досліджень, резекційне хірургічне втручання на ПЗ в обсязі ПДР або індукує розвиток вторинного (панкреатогенного) діабету, або уважує або зовсім не впливає на перебіг компенсованого на момент проведення хірургічного втручання цукрового діабету 2 типу [10,11].

У ранньому післяопераційному періоді декомпенсація діабету розвинулася у 13 (59%) пацієнтів з ЦД 2 типу в анамнезі. Декомпенсація була відзначена



на у 45% (5 з 11) пацієнтів, що мали легкий перебіг діабету до операції, у 75% (6 з 8) пацієнтів, у яких спостерігався ЦД середнього ступеня тяжкості і у 66,6% (2 з 3) хворих з тяжким перебігом ЦД. Коливання концентрації глюкози крові протягом доби у цих пацієнтів варіювали від 4,2 до 21,5 ммоль/л, зберігалися протягом 3-7-12 діб і корегувалися підшкірним введенням рекомбінантного інсуліну короткої дії в разовій дозі від 4 до 8 Од і проводилися до 4 разів на добу.

Для пацієнтів із ЦД характерним є протромботичний стан, обумовлений множинними порушеннями в системі гемостазу, в основі якого лежить дисфункція ендотелію. Пошкодження ендотелію судин і оголення субендотеліальних шарів в умовах хронічної гіперглікемії сприяють гіперактивації тромбоцитів, їх готовності до агрегації і адгезії, а також активізує плазмові фактори згортання крові. Компенсаторні механізми, спрямовані на корекцію гемореологічних порушень на тлі ендотеліальної дисфункції при ЦД, в свою чергу, обумовлюють виснаження функціональних можливостей тучних клітин, знижується активність антикоагулянтної системи і фібринолітичного потенціалу ендотелію [12].

З метою нормалізації реологічних властивостей крові, в передопераційному періоді всім пацієнтам, хворих на ЦД 2 типу, було призначено підшкірне введення низькомолекулярного гепарину в дозі 0,2-0,3 мл тривалістю 5 днів.

У пізньому післяопераційному періоді був відновлений прийом пероральних цукрознижувальних препаратів додатково до інсулінотерапії. У тих пацієнтів, у яких в ранньому післяопераційному періоді вуглеводний обмін був в стані декомпенсації, потрібні були більші від вихідних дози інсуліну для підтримки цільових рівнів глікемії, що склало 0,3-0,5 од/кг/добу, і відповідає діапазону від 16 до 42 Од базального інсуліну на добу. 5 пацієнтам вперше інсулінотерапія була ініційована генно-інженерними інсулінами середньої тривалості дії в добовій дозі 0,2-0,3 Од/кг. 2 пацієнта з тяжким перебігом ЦД 2 типу з

метою досягнення субкомпенсації були переведені з базисної на базисно-болюсну схему.

Виявлені нами у хворих з обструктивною жовтяницею порушення в системі гемостазу є характерними для II стадії (коагулопатія споживання) ДВЗ – синдрому, яка може призводити до розвитку поліорганної недостатності. З іншого боку, у пацієнтів є ризик виникнення тромбоемболічних післяопераційних ускладнень з локальними та генералізованими порушеннями мікроциркуляції.

Вказане свідчить про необхідність застосування алгоритмів передопераційної підготовки спрямованих на зниження ризику виникнення періопераційних геморагічних ускладнень, обумовлених дефіцитом вітаміном К та інших факторів згортання, а також тромбозу, який може бути наслідком активації ДВЗ на тлі неопластичного процесу.

## Висновки

1. Рівень холемії при дистальній обструкції жовчовивідних шляхів тісно корелює з показниками гемограми, обумовлюючи ризик геморагічних ускладнень.

2. Для зниження періопераційного ризику ускладнень холемічної коагулопатії доцільне проведення передопераційної підготовки спрямованої на зниження рівня холемії.

3. При підготовці хворих до радикального оперативного втручання в обсязі ПДР особливу увагу слід приділяти компенсації вже існуючого цукрового діабету через його декомпенсацію протягом післяопераційного періоду.

**Перспективи подальших досліджень.** Проблеми лікування цієї складної категорії хворих обумовлені перш за все невтішними статистичними показниками лікувально-діагностичних заходів. Попри наявності сучасних методів хірургічного та хіміотерапевтичного лікування, чисельних розроблених алгоритмів ведення періопераційного періоду, залишається багато суперечливих питань стосовно корекції стану цієї групи хворих за умов розвитку ускладнень.

## Література

1. Belyaev AN. Patogeneticheskaya korrektsiya narusheniy gemostaza pri ostrom obturatsionnomolestaze. Med. Alman. 2010;1(10):136-40. [in Russian].
2. Tolstokorov AS, Sarkisyan O. Vliyaniye giperbilirubinemii na svyativayuschuyu sistemu krovi u bolnykh s mehanicheskoy zheltuhoy Saratov. Nauch.-Med. Zhurn. 2012;8(2):329-32. [in Russian].
3. Novotny JF, Sedlacek F. Bilirubin: Chemistry, Regulation and Disorder (Cell Biology Research Progress). 1st ed. Nova Biomedical; 2012. 323 p.
4. Kimmings AN, van Deventer SJ, Obertop H, Rauws EA, Huibregtse K, Gouma DJ. Endotoxin, cytokines, and endotoxin binding proteins in obstructive jaundice and after preoperative biliary drainage. Gut. 2000 May;46(5):725-31.
5. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Pathophysiological consequences of obstructive jaundice and perioperative management. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2018 Feb;17(1):17-21.
6. Voytsehovskiy VV, Landyshev YuS, Tseluyko SS, Zabolotskiy TV. Gemorragicheskiy sindrom v klinicheskoy praktike. Razd. Patologiya trombotarno-sosudistogo zvena gemostaza. Blagoveschensk: 2014. s. 38-113. [in Russian].
7. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. Acta Anaesthesiol. Taiwan. 2014;52(1):22-9.
8. Wang SZ, Wang XB. Effects of biliary drainage on the intestinal barrier function in obstructive jaundice. Hepatogastroenterol. 2013;60(126):1284-8.
9. Zaporozhchenko BS, zaiavnyk; ONMedU, patentovlasnyk; Sposib ekspres-detoksykatsii v khvorykh iz syndromom obturatsiinoi zhovtianytsi pry pidhotovtsi do pankreatoduodenalnoi rezektsii. Pat. 130491 Ukraina. 10.10. 2018 [in Ukrainian].
10. Albu A, Gheban D. Pancreatic Cancer – Clinical Management. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/224829264\\_Coagulation\\_Disorders\\_in\\_Pancreatic\\_Cancer](https://www.researchgate.net/publication/224829264_Coagulation_Disorders_in_Pancreatic_Cancer)
11. Woodcock L. Diabetes care after pancreatic surgery. Journal of Diabetes Nursing. 2019;23(3):103-7.
12. Kuznetsova AS, Gozhenko AI, Kuznetsova ES, Shuhtin VV, Kuznetsova EN, Kuznetsov SG. Endotelii. Fiziologiya i patologiya. Odessa: «Feniks»; 2018. 284 s. [in Russian].

**ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГОЛІВКИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ТЛІ ХОЛЕМІЇ**

**Муравйов П. Т., Кирпичникова К. П., Кузнецова Г. С., Шевченко В. Г., Хархурі Макрем**

**Резюме.** Через неухильний зріст захворюваності на хронічний панкреатит та рак голівки підшлункової залози проблема хірургічного лікування хворих із цією патологією й досі не втратила своєї актуальності.

Метою дослідження було оцінити особливості функціонування системи гемостазу за умов холемії у хворих із осередковими захворюваннями панкреатобіліарної зони протягом періопераційного періоду.

Проаналізовано результати хірургічного лікування 272 хворих із осередковими захворюваннями панкреатобіліарної зони, що були ускладнені механічною жовтяницею. Всім хворим виконано панкреатодуоденальну резекцію після передопераційної підготовки (в основній групі – за власно розробленим алгоритмом, в групі контролю – без біліарної декомпресії).

Проведений аналіз декременту холемії засвідчує, що рівень білірубину зменшувався в обох групах, причому при застосуванні оригінального комплексу декомпресійних заходів (основна група) декремент був майже вдвічі більший. При зіставленні показників коагулограми та рівня холемії встановлено, що між ними існує негативні кореляційні зв'язки.

Перед оперативним втручанням цукровий діабет було діагностовано у 22 хворих. У ранньому післяопераційному періоді декомпенсацію діабету було відзначено у 5 з 11 пацієнтів, що мали легкий перебіг до операції, у 6 з 8 пацієнтів, у яких спостерігався ЦД середнього ступеня тяжкості і у 2 з 3 хворих з тяжким перебігом ЦД.

**Ключові слова:** панкреатодуоденальна резекція, обтураційна жовтяниця, гемостаз, цукровий діабет, коагулограма, протеїнограма.

### ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ФОНЕ ХОЛЕМИИ

**Муравьев П. Т., Кирпичникова Е. П., Кузнецова А. С., Шевченко В. Г., Хархури Макрем**

**Резюме.** В связи с ростом заболеваемости хроническим панкреатитом и раком головки поджелудочной железы проблема хирургического лечения этих больных до сих пор не утратила своей актуальности.

Целью исследования было оценить особенности функционирования системы гемостаза в условиях холемии у больных с очаговыми заболеваниями панкреатобилиарной зоны в течение периоперационного периода.

Проанализированы результаты хирургического лечения 272 больных с очаговыми заболеваниями панкреатобилиарной зоны, осложненными механической желтухой. Всем больным выполнена панкреатодуоденальная резекция после предоперационной подготовки (в основной группе – по собственному разработанному алгоритму, в группе контроля – без билиарной декомпрессии).

Проведенный анализ декремента холемии показывает, что уровень билирубина снижался в обеих группах, причем при применении оригинального комплекса декомпрессионных мероприятий (основная группа) декремент был почти вдвое больше. При сопоставлении показателей коагулограммы и уровня холемии установлено, что между ними существуют негативные корреляционные связи.

Перед оперативным вмешательством сахарный диабет был диагностирован у 22 больных. В раннем послеоперационном периоде декомпенсация компенсированного диабета была отмечена у 5 из 11 больных с легким течением, у 6 из 8 пациентов с СД средней степени тяжести и у 2 из 3 больных с тяжелым течением СД до операции.

**Ключевые слова:** панкреатодуоденальная резекция, обтурационная желтуха, гемостаз, сахарный диабет, коагулограмма, протеинограмма.

### THE HEMOSTASIS SYSTEM FUNCTIONING FEATURES IN PATIENTS WITH THE HEAD OF THE PANCREAS LESIONS COMBINED WITH CHOLEMIA

**Muraviov P. T., Kirpichnikova K. P., Kuznetsova G. S., Shevchenko V. G., Kharkhuri Makrem**

**Abstract.** Due to the increase in the incidence of chronic pancreatitis and pancreatic head cancer, the problem of surgical treatment of these patients has still not lost its relevance.

The aim of the study was to evaluate the hemostatic system features functioning in conditions of cholemia in patients with focal lesions of the pancreatobiliary area during the perioperative period.

The results of surgical treatment of 272 patients with focal diseases of the pancreatobiliary area complicated by obstructive jaundice were analyzed. All patients were underwent pancreaticoduodenal resection after preoperative preparation (in the main group – according to the developed algorithm, in the control group – without biliary decompression). The analysis of cholemic level decrement shows that the level of bilirubin decreased in both of groups, and when using the original complex of decompression measures (main group), the decrement was almost twice as much. When comparing the indicators of the coagulogram and the level of cholemia, it was found that between them there are negative correlation.

Due to the application of our own detoxification algorithm with the use of percutaneous bile drainage in patients of the main group on the third day the level of bilirubinemia averaged  $185.1 \pm 2.4 \mu\text{mol/l}$ , while on the fifth day after surgery – already  $163.2 \pm 2.6 \mu\text{mol/l}$  and on the eve of the SDA –  $112.3 \pm 2.7 \mu\text{mol/l}$ . In the control group, which followed the usual amount of preparation of patients for radical surgery, the initial level of total bilirubin was  $269.8 \pm 3.2 \mu\text{mol/l}$ , on the third day –  $258.4 \pm 2.9 \mu\text{mol/l}$ , on the fifth –  $222.2 \pm 3.8 \mu\text{mol/l}$ , and on the eve of the SDA –  $198.3 \pm 3.3 \mu\text{mol/l}$ .

Changes in the content of direct and indirect bilirubin were appropriate, and on the eve of the operation in the main group the indicators were  $79.0 \pm 1.6 \mu\text{mol/l}$  and  $33.3 \pm 0.9 \mu\text{mol/l}$ , respectively. In group II on the eve of surgery,

the figure was  $150.7 \pm 2.3 \mu\text{mol/l}$ . Thus, in group I after decompression, the decrement of the level of total bilirubin was  $\Delta = -59.1\%$ , direct bilirubin –  $\Delta = -62.5\%$ , and indirect –  $\Delta = -47.6\%$ . On the other hand, in group II, on the eve of traffic regulations, the decrement of the level of total bilirubin was  $\Delta = -26.7\%$ , direct bilirubin –  $\Delta = -27.2\%$ , and indirect –  $\Delta = -25.0\%$ .

After pancreaticoduodenal resection, the decrement of bilirubinemia in both groups did not exceed 40% and amounted to  $32.7 \pm 2.8\%$  in group I and  $27.4 \pm 1.6\%$  in group II.

Signs of dysproteinemia were determined in all examined patients, which may be explained by the toxic effect of bilirubin on protein synthesis and manifestations of cytolytic and mesenchymal-inflammatory syndromes. Thus, the average level of total protein was  $48.2 \pm 2.4 \text{ g/l}$ , albumin –  $23.5 \pm 2.3 \text{ g/l}$ , albumin-globulin ratio –  $0.95 \pm 0.08$ . In this case the content of albumin and total protein was in reciprocal relationship with the content of bilirubin, with the increment of the indicator was higher in the main group.

Before surgery, diabetes mellitus was diagnosed in 22 patients. In the early postoperative period, decompensation of compensated diabetes was observed in 5 of 11 patients with mild course, in 6 of 8 patients with moderate and in 2 of 3 patients with severe course of diabetes before surgery.

**Key words:** pancreaticoduodenal resection, obstructive jaundice, hemostasis, diabetes mellitus, coagulogram, proteinogram.

*Рецензент – проф. Дудченко М. О.*

*Стаття надійшла 18.06.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-127-132

УДК 577.1:661.29:577.112.3:599.323.4

<sup>1</sup>Нечипорук В. М., <sup>2</sup>Корда М. М.

## КОРЕКЦІЯ ВІТАМІНАМИ ГРУПИ В ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ЦИСТЕЇНУ ПРИ ГІПЕР-І ГІПОФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

<sup>1</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (м. Вінниця)

<sup>2</sup>Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль)

nechiporuk@vnm.edu.ua

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дослідження виконано в рамках НДР Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за темою: «Вплив екзогенних ендокринних чинників на обмін гідроген сульфідів та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології», № державної реєстрації 0113U006461.

**Вступ.** Цистеїн це сірковмісна заміна амінокислоти, що присутня головним чином у формі L-цистину у позаклітинному просторі. Основними джерелами цистину є нутрієнтні білки та шлях транссульфування з гомоцистеїну [1]. Внутрішньоклітинний L-цистеїн відіграє важливу роль в клітинному гомеостазі як попередник для синтезу білка, глутатіону, гідроген сульфідів ( $\text{H}_2\text{S}$ ) і таурину. Шлях десульфуровування цистеїну призводить до утворення регуляторної газової молекули  $\text{H}_2\text{S}$ . Три ферменти відповідають за десульфуровування цистеїну – цистатіонін-β-синтаза (ЦБС), цистатіонін-γ-ліаза (ЦГЛ) і цистеїнамінотрансфераза (ЦАТ). Відомо, що  $\text{H}_2\text{S}$  є потужним вазодилататором і антиагрегантом, відіграє значну роль у клітинному циклі, апоптозі, регуляції скоротливості міокарду, нейротрансмісії, секреції інсуліну та оксидативному стресі [2]. Регуляція метаболізму сірковмісних амінокислот відбувається на різних рівнях, в тому числі і на рівні ендокринної системи. Відомо, що гормони щитоподібної залози регулюють метаболічні процеси, які є вирішальними для нормального розвитку і росту. Вони мають як прямий, так і непрямий ефекти, впливають на регуляцію основного обміну, окиснення вуглеводів, жирів, амінокислот. На сьогодні залишається мало дослідженим патогенетичний взаємозв'язок між рівнем цистеїну,  $\text{H}_2\text{S}$  та функціональним станом щитоподібної залози.

Раніше ми показали, що експериментальне відтворення гіпертиреозу шляхом введення піддослідним тваринам L-тироксину супроводжується зниженням вмісту в крові гомоцистеїну (ГЦ), підвищенням рівня  $\text{H}_2\text{S}$ , а моделювання експериментального гіпотиреозу введенням мерказолілу призводить до зворотних змін в обміні сірковмісних амінокислот, зокрема, зростає вміст ГЦ в крові, знижується рівень  $\text{H}_2\text{S}$ , що є наслідком змін активності ферментів метаболізму метіоніну та цистеїну [3].

Відомо, що нормальне функціонування циклу метилування ГЦ визначається забезпеченістю тканин вітамінами  $\text{B}_9$ ,  $\text{B}_{12}$  і бетаїном, а для ферментів циклу транссульфування ГЦ та десульфуровування цистеїну (ЦБС, ЦГЛ і ЦАТ) необхідний піридоксальфосфат.

**Мета дослідження.** Метою дослідження було дослідити можливість корекції порушених під впливом L-тироксину та мерказолілу процесів обміну цистеїну за допомогою фолієвої кислоти, ціанокобаламіну, піридоксину і бетаїну.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для досліджень використано 110 безпородних щурів-самців масою 150-180 г, яких утримували на стандартному раціоні. Всіх тварин поділили на 11 груп: 1-а – інтактні щури (інтрагастрально вводили розчин 1% крохмалю); 2-а – тварини з гіпертиреозом, яким щоденно протягом 21-о дня вводили інтрагастрально L-тироксин (200 мкг/добу на 1 кг маси); 3-а – щури з гіпертиреозом, яким щоденно вводили піридоксин (10 мг/кг\*добу); 4-а – щури з гіпертиреозом, яким щоденно вводили бетаїн (20 мг/кг\*добу); 5-а – щури з гіпертиреозом, яким щоденно вводили фолієву кислоту (2 мг/кг\*добу) і ціанокобаламін (0,2 мг/кг\*добу); 6-а – щури з гіпертиреозом, яким щоденно вводили фолієву кислоту, ціанокобаламін, піридоксин і бетаїн;