

- D.Salmon, P.Carrieri //BMC Infectious Diseases. - 2010. - №10. - P. 303-314. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis / H.H.Thein, Q.Yi, G.J.Dore [et al.] //AIDS. - 2008. - Vol.22(15). - P. 1979-1991.
- Operskalski E. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies /E.Operskalski, A.Kovacs //Curr. HIV/AIDS Rep. - 2011.- №8. - P. 12-22. Progression of Fibrosis in HIV and Hepatitis C
- Virus-Coinfected Patients Treated with Interferon plus Ribavirin-Based Therapy: Analysis of Risk Factors /F.Bani-Sadr, N.Lapidus, P.Bedossa [et al.] //Clinical Infectious Diseases. Advertising, Reprints and Jornal Supplements. - 2008. - Vol.46 (Issue 5). - P. 768-774.

Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф. Давидюк І.О.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Резюме. Данная работа выполнена с учетом эпидемиологических, диагностических и клинических аспектов течения хронического вирусного гепатита С на фоне ВИЧ-инфекции. В основную группу вошло 110 человек, выборка репрезентативна по возрасту, полу и сроку инфицирования. Определены закономерности между предполагаемым сроком инфицирования, уровнем CD4, вирусной нагрузкой RNAHCV и RNA HIV, активностью воспалительного процесса печени на основе изучения холестатических и цитолитических изменений.

Ключевые слова: хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, фиброз.

Moroz L.V., Kirichenko D.F Daviduk I.O.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF CHRONIC HEPATITIS C OF PATIENTS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Summary. This work has been done with an account into the epidemiological, diagnostic and clinical aspects of a current of chronic viral hepatitis with against a HIV-infection. The basic group consisted of the 110 patients, the group was represented on an age, sex and term infection. The correlations between prospective term, level CD4, virus loading RNAHCV and RNA HIV, activity of inflammatory process of a liver on the basis of studying cholectatic and cytolytic changes were defined.

Key words: chronic hepatitis C, HIV infection, fibrosis.

Стаття надійшла до редакції 07.12.2012р.

© Годлевський А.І., Саволук С.І., Кацал В.А., Клімас А.С.

УДК: 616.36-008.5-084-037

Годлевський А.І., Саволук С.І., Кацал В.А., Клімас А.С.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургії №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ТА МЕТОДИ ПРОФІЛАКТИКИ ПОСТДЕКОМПРЕСІЙНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ З НЕПУХЛИННИМИ ОБТУРАЦІЙНИМИ ЖОВТЯНИЦЯМИ

Резюме. Здійснюється аналіз динаміки системних метаболічних маркерів в післяопераційному періоді в 510 хворих з некротичними та критичними формами непухлинної обтураційної жовтяниці після виконання внутрішньої та зовнішньої біліарної декомпресії різними способами. Виявлено закономірності післяопераційної динаміки досліджуваних показників з наявністю особливих критичних моментів максимального ризику розвитку ускладнень (печінкова дисфункція) в період після біліарної декомпресії, що мають бути визначені для цілеспрямованої превентивної консервативної терапії.

Ключові слова: непухлинна обтураційна жовтяниця, постдекомпресійна дисфункція печінки, прогнозування, профілактика.

Вступ

Нині залишаються невизначеними критерії диференційованого вибору методів хірургічної корекції ускладненої біліарної патології, індивідуалізації показів до одноетапних радикальних та етапних декомпресійних втручань з використанням малоінвазивних технологій залежно від тривалості НПОЖ, вихідної тяжкості стану, операційно-анестезіологічного ризику, декомпенсації соматичної патології та ступеня ГПН [Павловський та ін., 2011; Ткачук та ін., 2010; Тамм та ін., 2010]. Це пов'язано з недостатнім вивченням впливу методів біліарної декомпресії на функцію печінки, системні зміни метаболізму та післяопераційний перебіг [Даценко, 2010; Березницький та др., 2011; Гринцов та др., 2012]. Актуальними залишаються питання індивідуальної оцінки та прогнозування розвитку дисфункцій печінки, ефектив-

ності методів профілактики та періопераційного відновлення її функціональної здатності для вибору оптимальних алгоритмів курації хворих на НПОЖ [Кондратенко та др., 2011].

Мета роботи: на основі системного періопераційного метаболічного моніторингу визначити часові інтервали прогнозованого розвитку постдекомпресійної дисфункції печінки у хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею та патогенетично обґрунтовані принципи її профілактики.

Матеріали та методи

Аналізуються результати хірургічного лікування 510 хворих з НПОЖ, оперованих упродовж 2005-2012 рр. в клініці кафедри хірургії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова.

Середній вік пацієнтів становив $61,7 \pm 0,61$ років: жінок $61,6\%$ (314) ($62,4 \pm 0,79$), чоловіків - $38,4\%$ (196) ($60,6 \pm 0,96$). Контрольна група сформована з 260 хворих, вік - $60,6 \pm 0,85$: жінок - $63,5\%$ (165) ($61,8 \pm 1,11$), чоловіків - $36,5\%$ (95) ($58,7 \pm 1,27$); основна група - 250 хворих, вік - $62,8 \pm 0,88$: жінок - $59,6\%$ (149) ($63,0 \pm 1,12$), чоловіків - $40,4\%$ (101) ($62,4 \pm 1,40$).

Серед причин НПОЖ на долю первинного та резидуального холедохолітіазу припадало $80,8\%$ (412) та $5,8\%$ (30) відповідно (загалом $86,6\%$ (442)), їх поєднання з іншими ускладненнями ЖКХ - в $9,8\%$ (50) та $3,6\%$ (18) (загалом $13,4\%$ (68)). Так, поєднання первинного холедохолітіазу з доброякісними стенозами протоків спостерігалось в 3% (15) (за Bismuth I - 9 ($1,8\%$), II - 5 ($1,0\%$), III - 1 ($0,2\%$)), з рубцевими стриктурами протоків - в $4,2\%$ (22) (за Bismuth I - 8 ($1,5\%$), II - 10 ($1,9\%$), III - 4 ($0,8\%$)), зі стенозуючим папілітом - в $2,6\%$ (13). Поєднання резидуального холедохолітіазу з рубцевими стриктурами протоків спостерігалось в 2% (10) (Bismuth I - 2 ($0,4\%$), II - 6 ($1,2\%$), III - 2 ($0,4\%$)), зі стенозуючим папілітом - в 1% (5), стенозування БДА (ХДА) - в $0,6\%$ (3).

$57,6\%$ (294) хворих госпіталізовані після 6 доби виникнення НПОЖ, з них до 14 діб $33,7\%$ (172), $23,9\%$ (122) після 14 діб - до 21 доби $20,4\%$ (104), після 21 доби - $3,5\%$ (18). В $73,4\%$ (374) рівень загального білірубіну перевищував 100 мкмоль/л , з них $42,2\%$ (215) - $101-200$, $24,5\%$ (125) - $201-300$, $6,7\%$ (34) - більше за 301 мкмоль/л .

Латентна (компенсована) стадія ГПН - рівень білірубіну менше 50 мкмоль/л (62 ($12,2\%$) - контрольна 32 ($6,3\%$), основна 30 ($5,9\%$)); субкомпенсована стадія ГПН (легкий ступінь) - білірубінемія $50-100 \text{ мкмоль/л}$ (74 ($14,4\%$) - контрольна 38 ($7,4\%$), основна 36 ($7,0\%$)). Стадія декомпенсації (білірубінемія $101-200 \text{ мкмоль/л}$) відповідає середньому ступеню ГПН, оскільки рівень 101 мкмоль/л є граничним, що засвідчує порушення всіх функцій печінки (215 ($42,2\%$) - контрольна 110 ($21,6\%$), основна 105 ($20,6\%$)), термінальна стадія (білірубінемія більше 201 мкмоль/л) - важкій ГПН (159 ($31,2\%$) - контрольна 80 ($15,7\%$), основна 79 ($15,5\%$)). Враховуючи вплив ГПН та супутньої патології на вихідну тяжкість хворих, у задовільному стані госпіталізовано 64 ($12,5\%$), середньої тяжкості - 254 ($49,8\%$), тяжкому - 172 ($33,7\%$), вкрай тяжкому - 20 ($4,0\%$). Градація за анестезіологічним ризиком: II ступінь за ASA $11,4\%$ (58), III - $50,4\%$ (257), IV - $38,2\%$ (195).

Загальноклінічне обстеження включало дані анамнезу (тривалість), суб'єктивні та об'єктивні ознаки НПОЖ. Матеріалом для лабораторних досліджень були венозна та капілярна кров, зміни визначались на момент госпіталізації, після передопераційної підготовки, на 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 18 післяопераційну доби в межах 9 синдромів: ССЗВ, імунореактивності, антиоксидантного дисбалансу, цитопатичної гіпоксії, ендотеліальної дисфункції, функціонального стану печінки, ендотоксемії, ліпідного та вуглеводного обмінів (62 показника, 10 індексів).

ССЗВ оцінювався визначенням фібриногену, неорганічного фосфору, С-реактивного протеїну, цитокінів - прозапальних (фактор некрозу пухлин (ФНП α), ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10).

Клітинний імунітет вивчали за кількістю лімфоцитів з їх ідентифікацією моноклональними антитілами методом прямої імунофлюоресценції поверхневих структур загальної популяції Т- (CD3) і В-лімфоцитів (CD19) та субпопуляційного складу Т-клітинної ланки (Т-хелпери (CD4), Т-супресори (CD8) з імунорегуляторним індексом (ІРІ=CD4/CD8)), природних кілерів (NK-клітини) (CD16), активованих лімфоцитів з рецептором до ІЛ-2 (CD25) та опосередкований Т-лімфоцитами апоптоз (CD95). Стан гуморального імунітету досліджувався за імуноглобулінами (Ig) класу G, M та A, неспецифічного захисту - за циркулюючими імунними комплексами (ЦІК) та фагоцитарною активністю нейтрофілів (фаза поглинання (фагоцитарне число (ФЧ), індекс (ФІ)), фаза перетравлення (завершеність фагоцитозу - СЗФ)).

Антиоксидантний дисбаланс оцінювали за продуктами перекисного окислення ліпідів (дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), індекс ризику ліпопероксидації) та ферментами захисту: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КА), церулоплазмін (ЦП), трансферин.

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

Функціональний стан печінки оцінювався за біохімічними показниками (загальний білок, альбумін (ЗКА), трансамінази (АлАТ, АсАТ, АсАТ/АлАТ), сечовина, креатинін, загальний білірубін та його фракції), органоспецифічними ферментами (орнітинкарбамоїлтрансфераза (ОКТ), сорбітолдегідрогеназа (СДГ), холінестераза (ХЕ), аргіназа, γ -глутамілтрансфераза (ГГТФ)).

Ендогенну токсемію визначали за молекулами середньої маси (МСМ), сорбційною здатністю еритроцитів (СЗЕ), якісними характеристиками альбуміну - ефективна концентрація (ЕКА), зв'язуюча здатність альбуміну (ЗЗА) та плазми (ЗЗП)), лейкоцитозом, лейкоцитарними індексами інтоксикації (ЛІІ) (ЛІІ Кальф-Каліфа (ЛІІ), модифікований ЛІІ Dellinger (МЛІІ)), індексами, що поєднують зміни лейкоформули та інших показників (лейкоцитоз та ШОЕ - гематологічний показник інтоксикації Васильєва (ГПІ), загальний білок та ЛІІ - індекс агресії (ІА), ДК та МСМ - індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ)); вуглеводний обмін - за глікемією, гліколізованим гемоглобіном (HbA1c), ліпідний - за холестерином, ліпопротеїнами високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ).

Результати. Обговорення

На передопераційному етапі аналіз показників ССЗВ виявив, що зі зростанням білірубінемії та ступеня тяж-

кості ГПН спостерігалось збільшення гострофазових білків (СРП ($r=0,299$), фібриногену ($r=0,995$)), прозапальних (ФНП ($r=0,877$), ІЛ-1 ($r=0,999$), ІЛ-8 ($r=0,913$), ІЛ-6 ($r=0,994$) та ІЛ-2 ($r=0,464$), крім IV ступеня ГПН) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4 ($r=0,905$), ІЛ-10 ($r=0,997$)) поряд із зменшенням неорганічного фосфору ($r=-0,955$) та ІЛ-2 в хворих з IV ступенем ГПН. Діагностована стадія імунodefекту, ступінь якої знаходився в прямій залежності від зростання білірубину та ступеня поглиблення ГПН, що відбувалась при зростанні ризику бактеріального інфікування (ІЛ-1 - маркер мікробної транслокації) і в умовах неузгодженості цитокінів створювало сприятливий фон для органних (ФНП - маркер органних дисфункцій) та септичних ускладнень (неорганічний фосфор - маркер гнійно-септичних ускладнень).

Зміни імунореактивності охоплювали всі ланки імунітету (клітинний, гуморальний, неспецифічний), в тому числі системи регіонарного захисту (фагоцитарна дисфункція, ІgA, NK-клітини), з формуванням супресивного типу імунотипу, ступінь яких обумовлений зростанням білірубінемії та поглибленням ГПН і безпосередньо пов'язаний з змінами цитокінів, що доводить існування преморбідного фону для післяопераційних гнійно-септичних ускладнень.

Прогресуюче зростання білірубінемії та поглиблення ГПН призводило до зростання лейкоцитів ($r=0,303$) та ЦІК ($r=0,498$) (індикатор гіпоксії печінки), CD95 ($r=-0,997$), обумовлене залежним впливом зростання ІЛ-6, В-лімфоцитів (CD19) ($r=0,592$), продукції ІgM та G, NK-клітин (CD16) ($r=0,777$) та CD25 ($r=0,26$), динаміка якого безпосередньо залежить від ІЛ-2. Виняток становили хворі з IV ступенем ГПН, де різко зменшується CD25, CD16, є дисфункція CD19 з пригніченням синтезу Іg - падіння кількості M ($r=0,619$), G ($r=0,557$). Це відбувалось на тлі зменшення лімфоцитів ($r=-0,917$), Т-лімфоцитів (CD3) ($r=-0,985$), Т-хелперів (CD4) ($r=-0,978$), що на фоні незмінених Т-супресорів (CD8) ($r=0,907$) зменшувало ІРІ (CD4/CD8) внаслідок імуносупресивного впливу високих концентрацій ІЛ-6, зменшення ІgA ($r=-0,964$) та фагоцитарної дисфункції, коли його активність зростала (ФЧ ($r=0,737$), ФІ ($r=0,23$)), а ефективність знижувалась (СЗФ ($r=0,894$)).

Аналіз зміни антиоксидантного дисбалансу у хворих у зв'язку з поглибленням ГПН виявив зростання холестерину (маркера ГПН) ($r=0,995$), ДК ($r=0,93$), МДА ($r=0,998$) та індексу ризику ліпопероксидації (МДА/холестерин). Ці зміни відбувались поряд зі зменшенням одних антиоксидантних ферментів (КА ($r=-0,982$), СОД ($r=-0,944$)) та зростанням інших (ЦП ($r=0,997$), трансферин ($r=0,982$)), що відображає закономірні тенденції мобілізації антиоксидантного ресурсу з депо в міру прогресування ГПН.

Встановлення максимальної кореляції маркерів ендотеліальної дисфункції (гомоцистеїн (0,9996), нітрати та нітроти (0,987)) визначили ключову ініціацію всіх метаболічних зсувів при ОЖНПЕ - гіпоксичне пошкод-

ження ендотелію, ступінь якого визначає каскад органних уражень - розвиток ГПН. Оцінка маркерів цитопатичної гіпоксії виявила механізми гіпоксичного ураження печінки. Поступове зменшення метаболічних субстратів печінки (аргінін ($r=-0,963$)) супроводжувалось спочатку зростанням продуктів руйнації білків (карбонільні групи ($r=0,992$)) та АТФ (ксантин, гіпоксантин ($r=0,998$)), а потім ферментів, відповідальних за їх утилізацію (КО, КДГ ($r=0,998$)). Закономірним наслідком гіпоксичного виснаження гепатоцитів та його органел (мітохондрій) було зростання АДА ($r=0,994$) (маркер мітохондріальної дисфункції), що й маніфестує субклінічну ГПН і є субстратом тяжких та термінальних її стадій.

За допомогою аналізу функціонального стану печінки визначено наслідки патологічного впливу біліарної гіпертензії та системних метаболічних зрушень на печінку з розвитком ГПН під час оцінки її ступеня. Ці впливи характеризувалися пригніченням синтетичної активності (загальний білок ($r=-0,99$), ЗКА ($r=-0,985$)).

При дослідженні маркерів цитолізу для оцінки втрати функціонуючої паренхіми печінки визначено їх прогностичні можливості. Виявлено, що ступінь тяжкості ГПН залежить не тільки від активності цитолізу (аргіназа ($r=0,99$), ОКТ ($r=0,981$), СДГ ($r=0,843$)), а й від ступеня мітохондріальної дисфункції гепатоцитів (ГГТФ ($r=0,91$)) ще функціонуючої частини паренхіми (ХЕ ($r=-0,822$)). Саме ці маркери повинні бути основою моніторингу діагностики ступеня ГПН на відміну від скринінгових - АлАТ ($r=0,631$), АсАТ ($r=0,526$), АсАТ/АлАТ, сечовина ($r=0,528$), креатинін ($r=0,586$), використання яких є доцільним на первинному етапі.

Аналіз ендогенної токсемії констатував патологічні наслідки прогресування ГПН у хворих з ОЖНПЕ: МСМ ($r=0,984$), СЗЕ ($r=0,998$) та доцільність використання індексу ендогенної інтоксикації (ІЕІ=ДК/МСМ) для діагностики метаболічних зсувів. Встановлено, що використання ЛІІ ($r=0,182$, $p>0,05$) та індексу агресії (ІА=ЛІІх100/загальний білок) для моніторингу ендотоксемії у хворих з ГПН є недоцільним, на відміну від ГПІ ($r=0,881$) та модифікованого ЛІІ (МЛІІ=лейкоцити/(лейкоцити - лімфоцити) для скринінгового спостереження.

Значна увага приділялась дослідженню альбуміну - ефективної концентрації (ЕКА ($r=-0,997$)) та його транспортних властивостей - зв'язуючої здатності альбуміну (ЗЗА=ЕКА/ЗКА) та плазми (ЗЗП=ЕКА/загальний білок), оскільки вони складаються з прогностичних предикторів ускладнень.

Оцінено прогностичну здатність показників вуглеводного обміну - глікемія ($r=0,992$), НbA1c ($r=0,993$), показників ліпідного обміну (ЛПНЩ ($r=0,981$), ЛПВЩ ($r=-0,985$)).

У ході лабораторного спостереження виявлений 21 метаболічний предиктор ускладнень у хворих з ОЖНПЕ (ГПН): загальний білірубін, фібриноген, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10, МДА, холестерин, КА, ЦП, трансферин, гомоцистеїн, загальний білок, ЗКА, ЕКА, ОКТ, глюкоза, НbA1c,

МСМ, СЗЕ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, на основі яких створені оригінальні індекси (11) для діагностики ускладнень, що підвищують точність реєстрації змін та ефективність здійснення їх цілеспрямованої превентивної корекції.

З метою визначення максимального ризику розвитку післяопераційних ускладнень (постдекомпресійної дисфункції печінки) здійснено моніторинг метаболічних предикторів ускладнень у хворих з ОЖНПЕ після різних методів біліарної декомпресії, де визначені специфічні критичні моменти для кожного з них. Для цього відібрані 14 предикторів: ССЗВ (фібриноген), антиоксидантного дисбалансу (МДА, холестерин, КА, ЦП), функціонального стану печінки (ОКТ), ендотоксемії (НбА1с, ЕКА, МСМ, СЗЕ), вуглеводного (глюкоза) та ліпідного (ЛПВЩ, ЛПНЩ) обмінів, на основі яких побудовані прогностичні криві, що класифікували всі хірургічні методи зовнішньої та внутрішньої біліарної декомпресії за шкалою їх післяопераційної безпечності.

Особлива увага впродовж післяопераційного моніторингу хворих з ОЖНПЕ повинна приділятися в діагностиці критичних моментів постдекомпресійного періоду: при здійсненні зовнішнього дренивання методами ЧЧМХС та ЧЧХС, ЕПСТ та ЕПТ з назобіліарним дрениванням - 1 післяопераційна доба, для лапароскопічного дренивання (ЛХС) - впродовж перших 3 діб, традиційного ЗДХ - період з 3 по 5 післяопераційну добу; при виконанні внутрішнього дренивання методами ЕПСТ та ЕПТ - 1 доба, ендоскопічного стентування та після ХЕА - впродовж перших 3 діб, після ХДА - критичний період перші 5 післяопераційних діб. Серед методів зовнішньої декомпресії на 1 місці за безпечністю для хворих з ОЖНПЕ знаходяться черезшкірні черезпечінкові втручання (ЧЧМХС, ЧЧХС), на 2 - ендоскопічні методи з НБД (ЕПСТ або ЕПТ з НБД), на 3 - традиційне (лапаротомне) ЗДХ, на 4 - лапароскопічне ЗДХ, що обґрунтовує доцільність використання безгазових лапароліфтингових технологій. Серед методів внутрішньої декомпресії на 1 та 2 місці за безпечністю стоять малоінвазивні методи ендоскопічного дренивання: ЕПСТ (для основної групи - щадна ЕПТ) та стентування, на 3 місці - ХЕА, на 4 - ХДА.

Використання клінічних профілів післяопераційної безпеки дозволяє здійснити вибір щадного методу хірургічної корекції, забезпечуючи зменшення ймовірності постдекомпресійних ускладнень (ГПН): методи зовнішньої декомпресії: 1) методи черезшкірних черезпечінкових антеградних втручань (ЧЧМХС, ЧЧХС), 2) ендоскопічні ретроградні втручання в поєднанні із назобіліарним дрениванням (ЕПСТ або ЕПТ з НБД), 3) традиційні (відкриті, лапаротомні) методи ЗДХ, 4) лапароскопічні методи зовнішнього дренивання (ЛХС); методи внутрішньої декомпресії: 1) ендоскопічні ретроградні втручання (ЕПСТ, ЕПТ), 2) ендоскопічне стентування, 3) БДА з тонкою кишкою (ХЕА), 4) БДА з ДПК (ХДА).

Виявлені системні метаболічні порушення та наявні прояви ГПН спонукали до розробки консервативних методів їх медикаментозної корекції на основі викори-

стання проєкційного фізіотерапевтичного впливу (локальна магнітотерапія та електрофорез - внутрішньотканинний (ВТЕФ) та ІОЕФ): 1) спосіб періопераційної корекції морфофункціонального стану печінки у хворих з ОЖНПЕ (патент № 21603), 2) спосіб відновлення функціональної здатності печінки у хворих з ОЖНПЕ в післяопераційному періоді (патент № 21604), 3) спосіб відновлення структурно-метаболічного стану печінки у хворих на ОЖНПЕ (патент № 42164), 4) спосіб післяопераційного відновлення детоксикаційної функції печінки у хворих з ОЖНПЕ (патент № 65182). Комплекс періопераційної консервативної терапії хворих з ОЖНПЕ повинен включати обов'язкову превентивну корекцію та профілактику оксидативно-нітрозативного пошкодження паренхіми печінки шляхом впливу на предиктори ендотеліальної дисфункції, цитопатичної гіпоксії та антиоксидантного дисбалансу: корекція гіпергомоцистемії (вітаміни В9, В12, метамакс, мексікор (корвітін, кверцетин)), антигіпоксанта терапія (активована форма вітаміну В6 - мексідол, тіоцетам, L-лізин есцинат, системна та регіонарна озонотерапія), відновлення дефіциту амінокислоти аргініну (тівортін), мембранопротекція (ліпосомна терапія), корекція порушень обміну АТФ та гіпофосфатемії, методи інтра- та екстракорпоральної детоксикації та фізіотерапевтичного впливу (інтраорганный та внутрішньотканинний проєкційний електрофорез, локальна магнітотерапія).

Діагностика прогресуючого зростання ендогенної токсемії у хворих з ОЖНПЕ в залежності від тривалості, ступеня ГПН та рівня білірубину обґрунтувала використання в якості базового методу детоксикації сорбентної терапії та доцільність диференційованого вибору методів інтра- та екстракорпоральної еферентної підтримки (Спосіб передопераційної підготовки та післяопераційного лікування хворих з ОЖНПЕ в залежності від способу біліарної декомпресії, патент № 32564, спосіб післяопераційного відновлення детоксикаційної функції печінки у хворих з ОЖНПЕ, патент № 65182).

Визначення критичних моментів постдекомпресійного періоду після різних способів біліарної декомпресії обґрунтувало розробку нових методів профілактики постдекомпресійних порушень печінки та спряжених метаболічних змін: 1) Спосіб профілактики та лікування періопераційних порушень функції печінки у хворих з ОЖНПЕ (патент № 42165), 2) Спосіб превентивної періопераційної корекції метаболічних предикторів печінкової дисфункції у хворих з ОЖНПЕ (патент № 32563), 3) Спосіб профілактики порушень функції печінки у хворих з ОЖНПЕ в післяопераційний період (патент № 40204), 4) Спосіб профілактики ускладнень в ранньому післяопераційному періоді хворих з ОЖНПЕ (патент № 56215).

Для зменшення ступеню постдекомпресійних ускладнень після лапароскопічних втручань пропонується використання лапароліфтингових (безгазових) технологій створення робочого маніпулятивного просто-

ру та щадних методів знеболення (низькопотокова інгаляційна анестезія севораном).

Обґрунтована необхідність ендобіліарних технологій регіонарного лікувального впливу, в зв'язку з чим зроблено двопротівний дренаж для одночасної дозованої зовнішньої біліарної декомпресії та ендобіліарної санації (холесорбція, холеозоноперфузія), з наявним активним електродом для інтраорганного електрофорезу (ІОЕФ) для посилення та пролонгації лікувальних ефектів (Спосіб інтрабіліарного лікувального впливу при ускладненій доброякісній патології гепатобіліарної системи, патент № 55712, Спосіб передопераційної підготовки та післяопераційного лікування хворих з ОЖНПЕ в залежності від способу біліарної декомпресії, патент № 32564). Для здійснення ендобіліарного лікувального впливу після операцій зовнішнього та комбінованого біліарного дренивання рекомендовано використання двоканального дренажу з вмонтованим активним електродом для інтрахоледохеального інтраорганного електрофорезу, ефекти якого посилюють регіонарний вплив холесорбції, холеозоноперфузії та холангіосанації.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Дослідження предикторів ускладнень у хворих з ОЖНПЕ після зовнішньої та внутрішньої біліарної декомпресії дозволило діагностувати критичні постдекомпресійні моменти та здійснювати їх цілеспрямовану превентивну корекцію, забезпечивши сприятливий післяопераційний перебіг. При зовнішній декомпресії методами черезшкірних черезпечінкових та ендоскопічних втручань з назобіліарним дрениванням критичним моментом є 1 післяопераційна доба; для лапароскопічного дренивання критичний момент подовжується до 3 доби; при традиційному ЗДХ критичним є період з 3 по 5 післяопераційну добу. При внутрішній де-

компресії методами ендоскопічних втручань (ЕПСТ, ЕПТ) критичним моментом постдекомпресійного періоду є 1 доба, після ендоскопічного стентування та створення БДА з тонкою кишкою (ХЕА) - термін 1-3 дб, при БДА з ДПК (ХДА) критичним є період 1-5 післяопераційних дб.

2. За ступенем післяопераційної безпеки щодо ризику постдекомпресійної ГПН у хворих з ОЖНПЕ методи зовнішньої декомпресії класифіковані: 1) черезшкірні черезпечінкові втручання (ЧЧМХС, ЧЧХС), 2) ендоскопічні втручання з назобіліарним дрениванням (ЕПСТ або ЕПТ з НБД, 3) традиційне (лапаротомне) ЗДХ, 4) лапароскопічне зовнішнє дренивання; методи внутрішньої декомпресії: 1) ендоскопічні втручання (ЕПСТ, ЕПТ), 2) ендоскопічне стентування, 3) БДА з тонкою кишкою (ХЕА), 4) БДА з ДПК (ХДА).

3. Виконання розгорнутої імунограми хворим з ОЖНПЕ повинно входити до складу обов'язкових методів передопераційного обстеження, оскільки на основі її результатів можливо здійснити корекцію імуносупресивних порушень, пов'язаних з стадією імунологічного дефекту змін показників цитокінового профілю.

4. Склад скринінгових методів лабораторного супроводу повинен бути розширений за рахунок ЕКА та гліколізованого гемоглобіну, оскільки їх зміна є об'єктивним відображенням ступеню всіх метаболічних порушень, що супроводжують перебіг ОЖНПЕ, та ефективності комплексу періопераційних консервативних заходів.

Подальші наукові дослідження будуть спрямовані на опрацювання та впровадження адекватних протоколів документів періопераційного консервативного супроводу та визначення оптимальної індивідуалізованої хірургічної тактики для хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею, враховуючи наявні ускладнення основної патології та вихідну важкість стану пацієнтів, вплив супутньої соматичної патології та операційно-анестезіологічний ризик.

Список літератури

- 15-річний досвід ретроградних ендоскопічних втручань на жовчних шляхах /Т.І.Тамм, Б.М.Даценко, К.О.Крамаренко [та ін.] //Acta Medica Leopoliensia. - 2010. - Том XVI, №4. - С. 50-54.
- Березницький Я.С. Предоперационная коррекция механической желтухи у больных с холедохолитиазом /Я.С. - Березницький, Н.А.Яльченко, С.С.Маловик //Український Журнал Хірургії. - 2011. - №2(11). - С. 147-150.
- Гринцов А.Г. Применение лапаролифта в безгазовой лапароскопии при выполнении холецистэктомии /А.Г.Гринцов, О.В.Совпель, В.В.Мате // Медицинские перспективы. - 2012. - Том XVII, №1, Ч.2. - С. 75-76.
- Даценко Б.М. Обтурационная желтуха - патогенетическая основа развития гнойного холангита и билиарного сепсиса /Б.М.Даценко //Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2010. - №14(1). - С. 15-19.
- Кондратенко П.Г. Лапароскопическая холецистэктомия после острого гнойного холангита желчнокаменной этиологии: индивидуализированный либо протокольный подход? /П.Г.Кондратенко, Ю.А.Царульков // Український Журнал Хірургії. - 2011. - №4(13). - С. 205-210.
- Малоінвазивне лікування хворих на гострий холецистит, ускладнений перитонітом і холангітом /М.П.Павловський, В.І.Коломійцев, Я.І.Гавриш [та ін.] // Український Журнал Хірургії. - 2011. - №4(13). - С. 33-37.
- Ткачук О.Л. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційну жовтяницю /О.Л.Ткачук, М.Г.Шевчук //Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2010. - №14(2). - С. 360-363.

Годлевский А.И., Саволюк С.И., Кацал В.А., Климас А.С.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ И МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТДЕКОМПРЕССИОННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НЕОПУХОЛЕВОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХОЙ

Резюме. Выполняется анализ динамики системных метаболических маркеров в послеоперационном периоде в 510 больных с некротическими и критическими формами неопухолевой обтурационным холестазом после выполнения внутренней и наружной билиарной декомпрессии различными методами. Выявлены присущие закономерности послеопераци-

онной динамики наблюдаемых показателей с наличием специфических критических моментов максимального риска развития осложнений (печеночная дисфункция) в период после билиарной декомпрессии, которые должны быть идентифицированы для целенаправленной превентивной консервативной терапии/

Ключевые слова: неопухолевая обтурационная желтуха, постдекомпрессионная дисфункция печени, прогнозирование, профилактика.

Godlevsky A.I., Savoluk S.I., Katsal V.A., Klimas A.S.

PROGNOSIS DEVELOPMENT AND METHODS OF PROPHYLACTIC OF POSTDECOMPRESSION FAILURE OF LIVER WITH PATIENTS IN NONCANCER OBSTRUCTIVE JAUNDICE

Summary. The analysis of the dynamics of systemic metabolic markers in the postoperative period of the 510 patients with non-critical and critical forms of non-tumor obstructive cholestasis after internal and external biliary decompression in various ways is conducted. There are revealed characteristic patterns of postoperative dynamics observable indicators of the presence of specific critical moments of maximum risk of complications (hepatic dysfunction) in the aftermath of the internal biliary decompression, which should be identified for the preventive conservative therapy.

Key words: noncancer obstructive jaundice, postdecompression failure of liver, prognosticates, prophylaxis.

Стаття надійшла до редакції 09.10.2012р.

© Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф., Семанів М.В., Грішило М.С.

УДК: 616-071-092:616.155.194:616.36-002

Мороз Л.В., Кириченко Д.Ф., Семанів М.В.*, Грішило М.С.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра інфекційних хвороб, кафедра педіатрії ФПО (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); *Івано-Франківський національний медичний університет (вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000)

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦИТОКІН-ІНДУКОВАНОЇ АНЕМІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЕПАТИТІ С

Резюме. В статті проведена оцінка особливостей клінічного перебігу ХГС в залежності від патогенетичних варіантів анемії. Визначено ступінь порушень обміну заліза у хворих на ХГС при наявності анемії, їх взаємозв'язок з рівнем прогепсидину в плазмі крові. Визначено, що при наявності анемії вміст інтерлейкіна-6 в сироватці крові в 6,2 рази перевищував подібний у пацієнтів з відсутністю анемії.

Ключові слова: хронічний гепатит С, інтерлейкін-6, гепсидин, прогепсидин, феритин.

Вступ

НСV-інфекція залишається складною та до кінця не вивченою проблемою світової гепатології, що в багатьох випадках призводить до розвитку цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми та летальності [Зайцев, 2009; Gonzales-Casas, 2009]. Відомим є факт гіперпродукції окремих прозапальних цитокінів, а саме, IL-1 та IL-6, в сироватці крові хворих на ХГС, які не завжди мають кореляцію з показниками Т-клітинного імунітету, індексом гістологічної активності та ступенем фіброзу [Коротчаєва і др., 2008; Toima et al., 2010], однак, залишається неясною роль названих цитокінів в складному каскаді імунорегуляторних ефектів при хронічному гепатиті С (ХГС).

Анемія різної етіології зустрічається у 75% пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, що пояснює необхідність детального вивчення ролі ураження печінки в її розвитку. Анемія при хронічних захворюваннях, в тому числі при ХГС, є переважно цитокін-індукованою (ЦІА), інтерлейкіни та клітини ретикулоендотеліальної системи впливають на гомеостаз заліза, проліферацію еритроїдних клітин-попередників, продукцію еритропоєтину та тривалість життя еритроцитів, що становить основу механізму її формування [Смирнов, 2010; Suwantar et al., 2010]. Відмінною рисою анемії хронічних захворювань є розвиток порушень гомеостазу заліза, що супроводжується

збільшенням поглинання і накопичення заліза в клітинах ретикулоендотеліальної системи [Weises et al., 2005]. Цьому сприяє нещодавно відкритий залізорегуляторний гормон гепсидин, що інгібує абсорбцію заліза в кишківнику - та призводить до його затримки в еритроцитах, гепатоцитах та макрофагах [Левина і др., 2008]. У ряді досліджень встановлено, що у хворих з анемією на фоні різних запальних захворювань рівень гепсидина був підвищеним незалежно від етіології та локалізації запального процесу. У цих пацієнтів також підвищувався (до 8-10 разів) рівень IL-6 [Ивашкин, 2008; Lin et al., 2009]. Отримані дані узгоджуються з думкою Nemeth E. та співавт. [2009] щодо тісної взаємодії IL-6 та гепсидину, що призводить в кінцевому рахунку до можливого контролю проліферації мікроорганізмів. В умовах ЦІА виникає функціональний дефіцит заліза, що порушує процес гемоглобіноутворення. З іншого боку, існують поодинокі повідомлення щодо зниженого вмісту сироваткового гепсидину у хворих на ХГС, котрий підвищується у випадках високого вірусного навантаження та корелює з некрозо-запаленням і фіброзом, що дає можливість припустити існування впливу вірусу на продукцію гепсидину [Piperno et al., 2009; Girelli et al., 2009].

Тому метою нашого дослідження стало вивчення особливостей перебігу ЦІА у хворих на ХГС.