

ВИЗНАЧЕННЯ СКЛАДУ ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ ЖОВЧІ ЯК ФАКТОРА ПРОГНОЗУ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ОПЕРАЦІЇ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО ХОЛЕЦИСТИТУ ЗА ВИСОКОГО ОПЕРАЦІЙНО—АНЕСТЕЗИОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ

Ю. М. Захараш, М. П. Захараш, В. В. Мороз

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

DETERMINATION OF A FATTY ACIDS CONTENT IN BILIARY LIPIDS AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR THE COMPLICATIONS OCCURRENCE IN PATIENTS AFTER OPERATIONS FOR AN ACUTE CHOLECYSTITIS IN A HIGH OPERATIVE—ANESTHESIOLOGICAL RISK

Yu. M. Zakharash, M. P. Zakharash, V. V. Moroz

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Лікування хворих з приводу ГХ, особливо за високого ОАР, є одним з пріоритетних напрямків сучасної клінічної хірургії, анестезіології та реаніматології [1, 2]. В останні роки значно змінилися структура захворювання, лікувальна тактика, технологія виконання хірургічних втручань. Незадовільні результати лікування зумовлюють необхідність вдосконалення організації лікувального процесу [3, 4].

Основними питаннями при хірургічному лікуванні пацієнтів з приводу ГХ за високого ОАР є вибір виду втручання, обґрунтування показань до застосування мініінвазивних хірургічних втручань, визначення строків та обсягу їх виконання, ефективність, інтенсивне консервативне лікування, прогноз захворювання [4].

Вивчення з використанням порівняльного аналізу результатів мініінвазивних (зокрема, лапароскопічних) і відкритих хірургічних втручань, операційних доступів і віддалених результатів лікування не лише має включати його характер з констатацією частоти інтра— і післяопераційних ускладнень, тривалості лікування пацієнтів у стаціонарі після операції тощо, а бути комплексним і багатофакторним. До комплексного аналізу ефективності

Реферат

Дослідження проведене з метою встановлення прогностичного значення складу жирних кислот (ЖК) ліпідів жовчі у виникненні ускладнень у хворих, оперованих з приводу гострого холецистити (ГХ) за високого операційно—анестезіологічного ризику (ОАР). Склад ЖК ліпідів жовчі аналізували у 64 пацієнтів за помірного (grade II) і тяжкого (grade III) перебігу захворювання. Для прогнозування можливості виникнення гнійно—запальних післяопераційних ускладнень розроблені коефіцієнти K1 і K2, визначений їх пороговий рівень (K1=0,59, K2=1,8). Встановлено, що перевищення порогового значення K1 і K2 у жовчі хворих при ГХ за високого ОАР є прогностичним критерієм виникнення гнійно—запальних ускладнень після операції.

Ключові слова: гострий холецистит; високий операційно—анестезіологічний ризик; склад жирних кислот ліпідів жовчі; оксидантний стрес; гнійно—запальні ускладнення.

Abstract

Investigation was conducted with objective to establish a prognostic significance of the fatty acids content in biliary lipids for the complications occurrence in patients, operated on for an acute cholecystitis, while presence of high operative—anesthesiological risk. A fatty acids content in biliary lipids was analyzed in 64 patients in presence of moderate (grade II) and severe (grade III) course of the disease. Coefficients K1 and K2 for prognostication of postoperative purulent—inflammatory complications occurrence were elaborated, their threshold level (K1=0.59, K2=1.8) was established. There was established, that excess of the threshold meaning of K1 and K2 in a bile of patients, suffering an acute cholecystitis while presence of high operative—anesthesiological risk, constitutes a prognostic criterion for the postoperative purulent—inflammatory complications occurrence.

Keywords: acute cholecystitis; high operative—anesthesiological risk; content of fatty acids in biliary lipids; oxidative stress; purulent—inflammatory complications.

хірургічного лікування доцільно включати як стандартні показники, так і об'єктивні критерії травматичності (тяжкості хірургічного стресу), оцінки біохімічних маркерів прогнозування можливості позитивного наслідку втручання та виникнення післяопераційних усклад-

нень [5, 6]. Теоретичним обґрунтуванням можливості застосування змін складу ЖК ліпідів жовчі у хворих на ГХ є результати дослідження останніх років. ЖК ліпідів є структурними компонентами мембран і одночасно — основним субстратом процесу перекисного окиснення

ліпідів (ПОЛ), тому якісні й кількісні зміни цих показників можуть бути використані як певні критерії для оцінки рівноваги прооксидантно—антиоксидантної системи в тканинах організму [7].

Аналіз складу ЖК крові та жовчі при захворюваннях органів гепатобіліарної зони дає можливість не лише використовувати їх як індикатор патологічного процесу, тяжкості поліорганної дисфункції, а й бути інформативним показником динаміки змін під впливом лікування та прогностичним чинником при виборі хірургічної тактики [7].

Метою дослідження було встановлення прогностичного значення складу ЖК ліпідів жовчі у хворих на ГХ за високого ОАР у виникненні післяопераційних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений аналіз складу ЖК жовчі у 64 пацієнтів при ГХ за високого ОАР. Пацієнти класифіковані за оновленими Токійськими рекомендаціями (TG13), захворювання помірної тяжкості (grade II) відзначене у 53 (82,8%), тяжке (grade III) — в 11 (17,2%). Для встановлення закономірностей порушення складу ЖК ліпідів залежно від наявності гнійно—запальних ускладнень після операції пацієнти розподілені на дві групи: група 1 — без ускладнень, до якої включені 38 (59,4%) пацієнтів, група 2 — з ускладненнями після операції — 26 (40,6%) пацієнтів. Оскільки в обох групах у пацієнтів були зіставні рівні декомпенсації супутніх захворювань, слід вважати,

що різниця частоти післяопераційних ускладнень в групах зумовлена тяжкістю спричиненого оперативним втручанням оксидантного стресу. Для визначення складу ЖК ліпідів жовчі у хворих на ГХ жовч досліджували на газохроматографічному аналізаторі "Цвет—500" (Т. С. Брюзгина [8]).

Жовч забирали шляхом пункції жовчного міхура під час операції або при виконанні черезшкірної черепечінкової холецистектомії. У 16 (61,5%) хворих групи 2 до операції виявляли запальні та гнійні ускладнення. В усіх пацієнтів виконане радикальне оперативне втручання за невідкладними показаннями з приводу деструктивних форм ГХ (гангренозний, емфізематозний) та його ускладнень.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 31 хворого виконана лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ), у 33 — відкрита холецистектомія (ВХЕ) з використанням лапаротомного доступу. Виконання ВХЕ зумовлене наявністю ускладнень ГХ, протипоказань до накладання пневмоперитонеуму, у 19 (29,7%) — здійснена конверсія з ЛХЕ до відкритого втручання. У пацієнтів групи 1 після операції ускладнень не було. В групі 2 у 10 (15,6%) пацієнтів виник підпечінковий абсцес, у 4 (6,25%) — продовжений перитоніт, у 15 (23,4%) — двобічна госпітальна пневмонія, дихальна недостатність II стадії.

Виникнення ускладнень, як правило, є наслідком травматичного

оперативного втручання, появи вираженого оксидантного стресу. Поєднання запальних змін, гнійних ускладнень до операції, супутніх захворювань у стадії суб— і декомпенсації спричинило поліорганну дисфункцію. Вміст ЖК у жовчі порівнювали з таким у здорових донорів та в групах хворих [9]. Зміни складу ЖК ліпідів жовчі у пацієнтів груп 1 і 2 наведені у *табл. 1*.

Таким чином, у хворих групи 1 відзначені зміни вмісту всіх ЖК в жовчі у порівнянні з таким у контролі, що свідчило про значний дисбаланс, зумовлений як основним запальним захворюванням, так і декомпенсацією супутніх захворювань. Важливо відзначити різноспрямованість змін показників суми насичених (НЖК), ненасичених (ННЖК) та поліненасичених (ПНЖК) ЖК.

Сума НЖК у хворих збільшена майже в 1,6 разу у порівнянні з такою в контролі, сума ННЖК і ПНЖК зменшувалася відповідно в 1,4 і 1,8 разу.

Слід відзначити суттєву різницю показників вмісту ЖК у жовчі у пацієнтів групи 2 у порівнянні з таким у контролі і у пацієнтів групи 1. Ще більш достовірними були зміни складу ЖК ліпідів жовчі у бік збільшення вмісту НЖК (в 1,7 разу у порівнянні з таким у контролі) та зменшення вмісту ПНЖК (у 2,3 разу), що свідчило про збільшення інтенсивності ПОЛ та, як наслідок, ймовірності виникнення після операції ускладнень.

Особливо важливі зміни вмісту олеїнової ($C_{18:1}$) та лінолевої ($C_{18:2}$) ЖК для оцінки інтенсивності ПОЛ та, як наслідок, оксидантного стресу. Критерій вибору вмісту ЖК та суми НЖК і ПНЖК для більш детального вивчення оснований на різноспрямованій динаміці його змін, що дає можливість оцінити їх дисбаланс та вираженість патологічних змін функціонування гепатобіліарної системи. Також слід зазначити, що поліенова лінолева кислота не синтезується в організмі, на відміну від олеїнової, тому їх співвідношення є співвідношенням несинтезованої організмом до синтезованої ЖК.

Таблиця 1. Зміни складу ЖК ліпідів жовчі у пацієнтів в групах

Показник	Величина показника, % в групах ($\bar{x} \pm m$)		
	Контроль	1 (n=42)	2 (n=22)
$C_{16:0}$ пальмітинова	28,5 ± 1,5	43,6 ± 4,6*	46,3 ± 3,9*
$C_{18:0}$ стеаринова	4,0 ± 0,5	8,1 ± 0,6	10,1 ± 1,2
$C_{18:1}$ олеїнова	6,6 ± 0,7	14,1 ± 2,3*	17,0 ± 2,2*
$C_{18:2}$ лінолева	56,6 ± 1,6	27,6 ± 4,7*	20,0 ± 3,9*
$C_{18:3}$ ліноленова	0,2 ± 0,01	0,7 ± 0,1	0,3 ± 0,1
$C_{20:4}$ арахідонова	4,1 ± 0,3	5,9 ± 0,5*	6,3 ± 0,4*
Сума НЖК	32,5 ± 1,5	51,7 ± 5,1*	56,4 ± 3,1*
Сума ННЖК	67,5 ± 1,5	48,3 ± 4,1*	43,6 ± 4,4*
Сума ПНЖК	60,9 ± 1,3	34,2 ± 3,7*	26,6 ± 2,7*

Примітка. * - різниця показників достовірна у порівнянні з такими у контролі (p < 0,0001).

Таблиця 2. Пороговий рівень ЖК та K1 і K2 для прогностичної оцінки виникнення ускладнень при ГХ (за даними ROC-аналізу)

Показник	Пороговий рівень, %	Чутливість, %	Специфічність, %	Статистична значущість діагностичної моделі (AUC)
C _{18:1} олеїнова	>14,8	86,4 (65,1 – 97,1)	78,6 (63,2 – 89,7)	0,881 (p = 0,0001)
C _{18:2} лінолева	<22,9	77,3 (54,6 – 92,2)	83,3 (68,6 – 93,0)	0,877 (p = 0,0001)
K1=C _{18:1} /C _{18:2}	>0,59	90,9 (70,8 – 98,9)	90,5 (77,4 – 97,3)	0,937 (p = 0,0001)
Сума НЖК	>54,2	77,3 (54,6 – 92,2)	83,3 (68,6 – 93,0)	0,877 (p = 0,0001)
Сума ПНЖК	<30,8	77,3 (54,6 – 92,2)	73,8 (58,9 – 84,7)	0,830 (p = 0,0001)
K2= сума НЖК/сума ПНЖК	>1,8	78,3 (58,1 – 90,4)	75,6 (60,7 – 86,2)	0,811 (p = 0,0001)

Зниження рівня лінолевої кислоти зумовлене порушенням процесів засвоєння організмом нутрієнтів, їх обміну на тлі захворювання органів гепатобілярної зони та виникнення поліорганної недостатності.

У пацієнтів групи 1 вміст олеїнової кислоти був більш ніж удвічі більшим, ніж у контролі, проте, достовірно меншим, ніж у пацієнтів групи 2. Вміст лінолевої ЖК у пацієнтів групи 1 був удвічі меншим, ніж у контролі; у пацієнтів групи 2 — був меншим, ніж у пацієнтів групи 1. Такі самі різноспрямовані зміни відзначали щодо суми НЖК і ПНЖК. Вміст НЖК у хворих групи 2 більший, ніж у пацієнтів групи 1, і достовірно більший, ніж у контрольній групі. Протилежні зміни відзначали щодо вмісту ПНЖК, який в групі 2 був достовірно менший, ніж у групі 1 (p=0,0001). В обох групах він був достовірно менший, ніж у контролі (p=0,0001). Отже, в обох групах характерні спільні закономірності змін вмісту як окремих ЖК, так і їх суми.

Визначення коефіцієнтів K1 і K2 як показників вираженості оксидантного стресу дає можливість оцінити тяжкість поліорганної дисфункції та прогнозувати ускладнення при лікуванні хворих. Отже, доцільно визначати співвідношення найбільш значущих при оксидантному стресі НЖК і ПНЖК та їх суми для визначення коректного показника дисфункції в організмі внаслідок ПОЛ.

K1 — співвідношення вмісту олеїнової та лінолевої ЖК (K1=C_{18:1}/C_{18:2}). У пацієнтів групи 1 K1=0,51±0,14 (p=0,0001), групи 2 — K1=0,85±0,22 (p=0,0001), при цьому обидва показники перевищували такий у здорових осіб (K1=0,12). K2 визначали як співвідношення суми НЖК і ПНЖК. У хворих групи 2 K2=2,1±0,2 (p=0,0001), групи 1 K2=1,5 ±0,3 (p=0,0001), що достовірно більше, ніж у здорових осіб (K2=0,53). Отже, відзначене збільшення коефіцієнтів відповідно до прогресування оксидантного стресу та ймовірності виникнення післяопераційних ускладнень.

Оптимальним пороговим рівнем олеїнової та лінолевої ЖК, суми НЖК і ПНЖК та, відповідно, коефіцієнтів K1 і K2 є значення показника з оптимальним балансом чутливості і специфічності (максимальна прогностична ефективність). Результати аналізу з оцінкою адекватності представлених моделей (за AUC) наведені у *табл. 2*.

З огляду на отримані порогові значення окремих показників, проведено оцінку відносного ризику виникнення післяопераційних гнійно-запальних ускладнень для відповідного діапазону показників — вище — нижче порогових значень.

Статистично значуще підвищення вірогідності виникнення післяопераційних ускладнень може бути зумовлене: підвищенням рівня олеїнової кислоти (C_{18:1}) понад 14,8% (відносний ризик — ВР 14,13;

p = 0,0001); збільшенням рівня лінолевої кислоти (C_{18:2}) понад 22,9% (ВР 17,49; p = 0,0001); збільшенням коефіцієнта K1 понад 0,59 (ВР 10,88; p = 0,0001); збільшенням суми НЖК понад 54,2% (ВР 9,58; p = 0,0001), зменшенням суми ПНЖК менше 30,8% (ВР 10,50; p = 0,0001); збільшенням K2 понад 1,8 (ВР 14,40; p = 0,0001).

Отже, встановлені за результатами дослідження порогові показники олеїнової та лінолевої ЖК, а також суми НЖК і ПНЖК дають можливість прогнозувати виникнення гнійно-запальних ускладнень після виконання радикальних оперативних втручань з приводу ГХ у пацієнтів за високого ОАР. Інтегральним показником зміни рівня зазначених кислот та суми НЖК і ПНЖК у жовчі хворих є коефіцієнти K1 і K2, які мають більш адекватне прогностичне значення, оскільки характеризується не абсолютним рівнем ЖК, а їх співвідношенням. Щодо використання цього способу прогнозування, отриманий патент України на корисну модель (62800 від 12.09.11).

Виявлені зміни складу ЖК ліпідів жовчі зумовлені наявністю та прогресуванням поліорганної недостатності, пов'язані з структурно-функціональною дезорганізацією клітинних мембран гепатоцитів, супроводжуються активацією кисневих та ліпідних процесів, найбільш виражених за тяжких деструктивних процесів (група 2). Запропоноване визначення порушення складу ЖК ліпідів жовчі як ранній показник активності вільнорадикальних процесів може бути використане як критерій прогнозування перебігу хвороби та під час вибору тактики хірургічного лікування пацієнтів з приводу ГХ за високого ОАР для визначення безпечних строків виконання радикального оперативного втручання. При виявленні змін наведених показників доцільне призначення антиоксидантних та енергозберігальних засобів для корекції оксидантного стресу.

ВИСНОВКИ

1. При ГХ виникають зміни складу ЖК ліпідів жовчі у порівнянні з та-

ким у здорових осіб, що дає можливість використовувати цей показник для додаткової неспецифічної діагностики запальних змін у біліарній системі.

2. Вираженість змін складу ЖК ліпідів жовчі у пацієнтів за ГХ зале-

жить від тяжкості запальних змін у жовчному міхурі, наявності ускладнень захворювання, поліорганної дисфункції, виконання травматичного оперативного втручання, що у сукупності відображає інтенсивність ПОЛ та оксидантного стресу.

3. Перевищення порогових значень коефіцієнтів K1 і K2 як показників інтенсивності ПОЛ та оксидантного стресу є критерієм прогнозу виникнення гнійно—запальних ускладнень після операції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Results of the Tokyo consensus meeting Tokyo guidelines / T. Mayumi, T. Takada, Y. Kawarada [et al.] // *J. Hepatobil. Pancr. Surg.* — 2007. — Vol. 14, N 1. — P. 114 — 121.
2. Выбор метода лечения острого деструктивного холецистита у пациентов пожилого и старческого возраста / В. А. Лазаренко, Н. К. Горшунова, С. Н. Григорьев [и др.] // *Вестн. эксперим. и клин. хирургии.* — 2012. — Т. 5, № 2. — С. 273 — 276.
3. Cholecystostomy as bridge to surgery and as definitive treatment or acute cholecystectomy in patients with acute cholecystitis / A. Popowicz, L. Lundell, U. Gustafsson [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2016. — Vol. 2016. — P. 6.
4. Совцов С. А. Холецистит у больных высокого риска / С. А. Совцов, Е. В. Прилепина // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* — 2013. — № 12. — С. 18 — 23.
5. Time—related alterations of superoxide radical levels in diverse organs of bile duct—ligated rats / K. Grintzalis, I. Parapostolou, S. Assimakopoulos [et al.] // *Free Radic. Res.* — 2009. — Vol. 43, N 9. — P. 803 — 808.
6. Свободнорадикальные процессы у больных с острым калькулезным холециститом / М. А. Хоконов, Е. В. Силина, В. А. Ступин [и др.] // *Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова.* — 2011. — № 2. — С. 58 — 64.
7. Osipenko A. N. Fatty acid composition of blood plasma in multiple organ dysfunction syndrome / A. N. Osipenko, A. V. Marochkov, A. Kuleshov // *Crit. Care.* — 2014. — Vol. 18, suppl. 1. — P. 102.
8. Брюзгина Т. С. Газохроматографическое определение жирных кислот фосфолипидов / Т. С. Брюзгина, Э. Я. Кравченко // *Лаб. дело.* — 1991. — № 9. — С. 18 — 19.
9. Теслюк І. І. Порушення імунної реактивності, обміну жирних кислот і їх корекція при хірургічному лікуванні хворих з гнійними ускладненнями калькульозного холециститу: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.03 — хірургія / І. І. Теслюк — К., 2002. — 20 с.

