

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 616.366-002.1-089.152-089.5:612.017.1

ДИНАМІКА РІВНЯ ЦИТОКІНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ХОЛЕЦИСТИТ ПОМІРНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ З ВИСОКИМ ОПЕРАЦІЙНО-АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНИМ РИЗИКОМ, ЗАЛЕЖНО ВІД ОБРАНОЇ ХІРУРГІЧНОЇ ТАКТИКИ

Мороз В. В., Захараш Ю. М., Бичкова Н. Г.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

Резюме. Актуальність. Оновлені у 2013 році міжнародні Токійські рекомендації по лікуванню гострого холангіту та холециститу (TG13) не дають вичерпної відповіді щодо визначення об'єму хірургічної тактики у хворих з високим ОАР і помірним ступенем тяжкості ГХ (Grade II). Для вирішення даного питання необхідно визначити терміни та об'єм хірургічних втручань, встановити додаткові критерії вибору та підтвердження ефективності обраної тактики, можливості прогнозування результатів лікування.

Мета. Покращити результати лікування та встановити ефективність різних видів хірургічної тактики у пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ГХ (Grade II) з урахуванням динаміки зміни рівня цитокінів у сироватці крові пацієнтів.

Матеріали і методи. До дослідження було включено 76 хворих на ГХ з помірним ступенем тяжкості (Grade II). Тяжкість загального фізичного стану визначалася за шкалою ASA. Хворі були розподілені на Групу 1 (39 пацієнтів) та Групу 2 (37 пацієнтів). В Групі 1 проводилася консервативна терапія, яка, за відсутності ефекту через 24 год, доповнювалася виконанням невідкладної лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ). В Групі 2 на першому етапі лікування, паралельно з консервативною терапією, в перші години після госпіталізації виконувалися ехоконтрольовані пункційно-дренуючі втручання з приводу ГХ та його гнійно-запальних ускладнень. Усім пацієнтам обох груп при госпіталізації та на етапах лікування проводилося визначення рівнів цитокінів в сироватці крові: ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ТФР- β .

Результати і обговорення. Використана лікувальна тактика у Групі 1 призвела до наростання клінічних ознак ГХ, а у 8 (20,8%) хворих – до розвитку тяжких форм ГХ та гнійно-запальних ускладнень, зростання рівня всіх цитокінів в сироватці крові, затримки їх показників на високому рівні після виконання невідкладних ЛХЕ та розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у 12,8 % пацієнтів. Летальність в Групі 1 склала 5,1%. Лікувальна тактика у Групі 2 дозволила знизити кількість невідкладних ЛХЕ та частоту післяопераційних гнійно-запальних ускладнень до 8,1%. Відтерміновані ЛХЕ виконано 94,6% пацієнтам Групи 2, а частота конверсії у них склала 5,4% (в Групі 1 – 28,2%).

Висновок. Виконання ехоконтрольованих пункційно-дренуючих втручань з приводу ГХ та його ускладнень приводить до зниження показників рівнів цитокінів, дозволяє виконати радикальні оперативні втручання як другий етап хірургічної тактики, знизити частоту післяопераційних ускладнень та мінімізувати летальність.

Ключові слова: гострий холецистит, ехоконтрольовані пункційно-дренуючі ендобіліарні втручання, синдром системної запальної реакції, цитокіни сироватки крові, високий операційно-анестезіологічний ризик.

Актуальність. В останні десятиліття друге місце серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини займає гострий холецистит (ГХ), який потребує госпіталізації та, у великого відсотку хворих, невідкладних оперативних втручань. Причиною збереження високих показників захворюваності на ГХ є щорічне збільшення кількості пацієнтів з жовчно-кам'яною хворобою (ЖКХ) як в Україні, так і в усьому світі. Так, за статистичними даними 2013 року, число хворих на ЖКХ в Україні становило 643,7 на 100 тис. дорослого населення, в той час як у світі частка таких хворих досягала 15% усього дорослого

населення [9,6]. Серед хворих, які госпіталізовані з діагнозом ГХ, близько 40% складають пацієнти похилого і старечого віку, які мають важку супутню патологію, що зумовлює розвиток синдрому взаємного обтяження. Більшість таких хворих мають високий операційно-анестезіологічний ризик (ОАР), через що показники післяопераційної летальності у вказаній групі пацієнтів, за даними різних авторів, сягають від 20 до 50% [10,5]. Широке впровадження лапароскопічної холецистектомії як "золотого стандарту" у лікуванні ГХ, не значно покращило показники результатів лікування у пацієнтів з високим ОАР

[11]. Оновлення та широке застосування в світову клінічну практику у 2013 році Токійських рекомендацій по лікуванню гострого холангіту та холециститу (TG13) не надало чіткої відповіді в питанні щодо вибору термінів та методу виконання хірургічного втручання у пацієнтів з високим ОАР і помірним ступенем тяжкості за критеріями тяжкості ГХ (Grade II), описаними у вказаних рекомендаціях [12,1].

Пізня госпіталізація хворих (через 72 год. та пізніше), наявність локальних гнійно-запальних ускладнень ГХ та прояви синдрому системної запальної реакції (ССЗР) визначають середній ступінь тяжкості захворювання. ССЗР має важливе значення у визначенні тяжкості та тактики лікування, адже він являється одним із критеріїв визначення сепсису. Тому наявність у хворого гострого холециститу як вогнища запалення та ознак ССЗР можна трактувати як прояви абдомінального сепсису, що вказує на більш тяжкий стан та є одним із показань до хірургічного втручання при ГХ [2,4,7].

В основі перебігу ГХ лежить локальна і системна запальна реакція імунної системи. Загальноприйнятий комплексний аналіз даних клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень, на основі створення алгоритмів, шкал ступеня тяжкості (більше 70 різновидів) і реалізованих в експертних, диференційно-діагностичних програмах, є недостатньо інформативними для прогнозування перебігу ГХ і оцінки ефективності його лікування. Перспективним методом прогнозування та визначення ефективності лікування являється оцінка змін показників рівнів цитокінів в сироватці крові. Важливим фактором для прогнозування є встановлення рівнів як окремих цитокінів, так і показників їх загального рівня. Наприклад, за даними деяких авторів, цитокін ІЛ-6, має значення для раннього прогнозування високого ризику виникнення серйозних серцево-судинних ускладнень він являється показником тяжкості перебігу захворювань серця і маркером високого ризику смерті від інфаркту міокарда [8,3]. Рівень фактору некрозу пухлин α (ФНП- α) підвищується по мірі збільшення ступеня тяжкості процесу, а рівень ІЛ-8 відображає ступінь хемотаксису нейтрофілів у вогнище запалення. Визначення вмісту цитокінів дозволяє прогнозувати перебіг і наслідки захворювання у хворих з важкою серцево-судинною патологією в післяопераційному періоді і ідентифікувати рівень системного запалення для вирішення питання про можливість та необхідність виконання оперативного втручання.

Метою нашого дослідження було покращити результати лікування та встановити ефективність різних видів хірургічної тактики у пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ГХ (Grade II) з урахуванням динаміки зміни цитокінового профілю у сироватці крові пацієнтів досліджуваних груп.

Матеріали і методи. В наше дослідження було включено 76 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в клінічних базах кафедри хірургії №1 НМУ імені О.О. Богомольця в період з січня 2008 по січень 2015 рр. з приводу ГХ. Серед пацієнтів 25 (32,9%) були чоловіки, а 51 (67,1%) жінки. Середній вік пацієнтів склав 72,5 \pm 4,4

роки. В усіх пацієнтів було встановлено помірний ступінь тяжкості ГХ (Grade II), який визначався відповідно до класифікації ступенів тяжкості оновлених Токійських клінічних рекомендацій по лікуванню гострого холангіту та холециститу 2013 року (TG13). Тяжкість загального фізичного стану визначалася за шкалою ASA. В залежності від застосованої лікувальної тактики усі хворі були розподілені на 2 групи: Групу 1 та Групу 2. Пацієнти обох груп були співставні за віком, тяжкістю основного захворювання, наявністю супутньої патології та рівнем ОАР. Загальна характеристика хворих представлена в таблиці 1.

До Група 1 увійшло 39 хворих, яким після госпіталізації проводилася консервативна терапія протягом 24 годин і, при відсутності позитивної динаміки, виконувалась невідкладна лапароскопічна холецистектомія (ЛХЕ). Консервативна терапія включала проведення інфузійної терапії, призначення анальгетиків, протизапальних засобів, а також необхідний об'єм терапії для корекції дисфункції супутньої патології, що призначалась лікарями-консультантами суміжних спеціальностей. Вибір антибактеріального препарату здійснювали з урахуванням його фармакокінетики, фармакодинаміки, чутливості, наявності або відсутності та рівня ниркової, печінкової дисфункції, алергії та з урахуванням рекомендацій TG13. Антибіотикотерапію проводили протягом 7-10 діб. У частини хворих, яким були виконані невідкладні оперативні та пункційно-дренуючі втручання, корекція антибіотикотерапії проводилась на основі отриманих даних бактеріологічного посіву крові та жовчі та індивідуальної чутливості до антибіотиків.

Для встановлення ефективності проведеного лікування проводилася переоцінка діагностичних критеріїв ГХ відповідно до TG 13 кожні 24 години з моменту госпіталізації. При наявності позитивного ефекту від консервативного лікування пацієнтам виконували відтерміновані радикальні оперативні втручання в об'ємі ЛХЕ, яка проводилася з використанням традиційної методики з постановкою 4-х троакарів та накладанням пневмоперитонеуму не вище 7–8 мм рт. ст.

До Групи 2 увійшло 37 пацієнтів, яким в перші години після госпіталізації проведення консервативної терапії доповнювалося виконанням мініінвазивних ехоконтрольованих пункційно-дренуючих втручання, а при наявності місцевих об'ємних гнійно-запальних ускладнень, після ендобіліарних ехоконтрольованих втручання, виконували-

Таблиця 1.
Характеристика досліджуваних груп хворих

	Група 1 (n=39)	Група 2 (n=37)	Всього
Стать ч/ж	13/26	12/25	25/51
Вік хворих	72,8 \pm 4,6	72,2 \pm 4,1	72,5 \pm 4,4
Терміни госпіталізації, год.	67,8 \pm 3,8	68,5 \pm 4,1	68,2 \pm 3,1
Ступінь тяжкості за шкалою ASA			
II	2	3	5
III	40	31	71

ся пункційно-дренуючі хірургічні втручання з приводу вказаних ускладнень. Всі пункційно-дренуючі втручання в досліджувальних групах проводили в умовах рентген-операційної, оснащеної УЗ-апаратом Radmir Ultima Pro 30 (Україна), мобільним рентгенологічним апаратом PHILIPS BV-Libra C-Arm і підведенням кисню для анестезіологічного забезпечення (в разі потреби). Для виконання вказаних втручань використовували стилет-катетерні набори типу "Pig-tail" розміром 6, 9 та 12 F фірми Balton (Польща) та фірми Cook Medical (США). Ехоконтрольовані пункційно-дренуючі втручання виконували методикою "free hand" ("вільної руки") під місцевою інфільтраційною анестезією розчином 5% Новокаїну 20 мл. У разі відсутності ефекту протягом 24 годин, після застосування мініінвазивних втручань, хворим виконувалася невідкладна ЛХЕ. Пацієнтам, у яких відмічалася позитивна динаміка, виконували відтерміновану ЛХЕ.

Усім пацієнтам обох груп при госпіталізації та на етапах лікування проводилося визначення рівнів цитокінів в сироватці крові: ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ТФР- β . Для цього використовували метод імуноферментного аналізу. При визначенні рівнів цитокінів ФНП- α , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8 використовували набори реагентів для імуноферментного аналізу ЗАТ "Вектор-Бест" (Росія), а для визначення цитокіну ТФР- β – набір Diaclone (Франція). Визначення рівнів

цитокінів в крові проводили з метою встановлення їх вихідних значень, динаміки змін в процесі застосування різної тактики лікування.

Результати і обговорення. У хворих Групи 1 консервативна терапія, яка проводилася після госпіталізації, була неефективною. При оцінці стану пацієнтів через 24 години спостерігалася збереження та наростання клінічних ознак ГХ у 31 (79,5%) пацієнта, а у 8 (20,5%) хворих розвинулися його тяжкі форми та гнійно-запальні ускладнення: 1 (2,6%) – місцевий невідмежований перитоніт, 1 (2,6%) – гангренозний холецистит, 3 (7,7%) – паравезикальний інфільтрат, 2 (5,1%) – паравезикальний абсцес, 1 (2,6%) – емпієма жовчного міхура. Усім вказаним пацієнтам виконано невідкладні оперативні втручання в об'ємі ЛХЕ. Показники рівнів цитокінів у Групі 1 визначалися в момент госпіталізації, через 24 години після проведення консервативного лікування і після виконання ЛХЕ. Результати визначення вмісту цитокінів в сироватці крові та динаміка їх зміни у хворих представлено в таблиці 2 та на рисунку 1.

Вихідні показники цитокінового статусу у даних хворих характеризувалися підвищеним рівнем усіх цитокінів: ФНП- α – в 9,9 рази ($p < 0,001$), ІЛ-6 – в 15,5 рази ($p < 0,001$), ІЛ-8 – в 9,6 рази ($p < 0,001$), ІЛ-4 – в 2,7 рази, а ТФР- β – в 5,3 рази ($p < 0,001$).

Таблиця 2.

Показники динаміки рівня цитокінів сироватки крові хворих Групи 1

Показник	При госпіталізації, пг/мл	Після консервативної терапії		Після операції, пг/мл	Здорові, пг/мл
		З наростанням клініки ГХ, пг/мл	З розвитком ускладнень ГХ, пг/мл		
ФНП- α	272,5 ± 19,5	328,3 ± 19,7*	339,3 ± 28,1*	347,9 ± 19,2	27,4 ± 2,9
ІЛ-6	131,4 ± 8,9	139,8 ± 10,2	148,2 ± 10,8*	147,8 ± 10,2	8,5 ± 1,1
ІЛ-8	311,8 ± 25,1	321,2 ± 24,5	365,1 ± 25,7*	371,3 ± 21,6	32,4 ± 3,7
ІЛ-4	68,4 ± 5,9	72,1 ± 5,5	91,8 ± 12,8*	99,2 ± 8,5	25,3 ± 1,2
ТФР- β	219,1 ± 19,3	228,1 ± 21,8	281,8 ± 26,7*	291,1 ± 25,6	41,7 ± 4,2

* – вірогідність різниці: до консервативного лікування та після нього

Динаміка рівня цитокінів сироватки крові у хворих Групи 1*

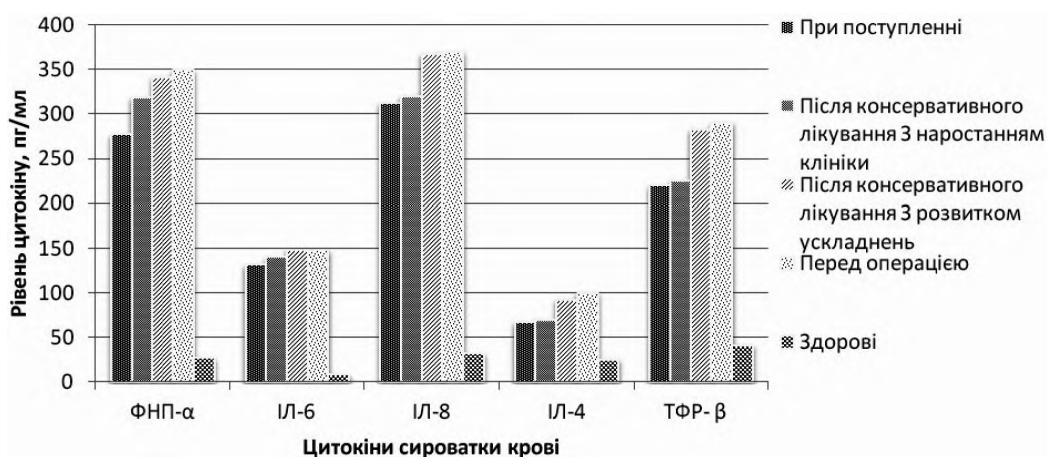


Рис.1. Динаміка зміни рівнів цитокінів сироватки крові Групи 1 в процесі лікування.

* – достовірна різниця рівнів цитокінів в сироватці крові пацієнтів Групи 1, в порівнянні з показниками у здорових осіб ($p < 0,001$)

Після проведеної консервативної терапії позитивного клінічного ефекту не було виявлено. У пацієнтів зі збереженням та наростання клінічних симптомів ГХ спостерігалось достовірне зростання сироваткової концентрації ФНП- α на 16,8 % ($p < 0,05$) при стабільно високих рівнях інших цитокінів. У хворих, проведення консервативної терапії у яких супроводжувалося розвитком тяжких форм ГХ та гнійно-запальних ускладнень, рівень ФНП- α вірогідно зріс порівняно з вихідним значенням на 24,5% ($p < 0,05$), ІЛ-8 – на 17,1 % ($p < 0,05$), ІЛ-4 – на 34,2%, ТФР- β – на 28,6% ($p < 0,05$). Вміст ІЛ-6 – залишався стабільно високим. Наростання сироваткових концентрацій цих цитокінів обумовлено подальшим розвитком запальних змін із пошкодженням великої кількості тканин, бактеріємією, ендотоксимією. Усім пацієнтам було виконано невідкладні оперативні втручання в об'ємі ЛХЕ, проте в 11 (28,2%) випадках, в зв'язку з труднощами під час виконання операції (нааявністю паравезикального інфільтрату, погіршення загального стану під час пневмоперитонеуму), було проведено конверсію на традиційну відкриту холецистектомію.

Після проведення радикального оперативного втручання рівень всіх досліджуваних цитокінів залишався стабільно високим, ступінь підвищення вмісту цитокінів сягав від 12–17 разів вище порівняно з нормативними значеннями. Збереження високих рівнів цитокінів в сироватці крові у хворих даної групи супроводувалося розвитком у них післяопераційних гнійно-запальних ускладнень. Так, у післяопераційному періоді у 2 (5,1%) хворих розвинувся підпечінковий абсцес, у 3 (7,7%) – госпітальна пневмонія. Розвиток підпечінкових абсцесів призводив до виконання

повторних оперативних втручань – релaparоскопії, після виконання якої ускладнень не спостерігалось. Лікування госпітальної пневмонії проводилося консервативно

Отже, при вивченні результатів лікувальної тактики у групі пацієнтів з помірним ступенем тяжкості ГХ (Grade II) та високим рівнем ОАР, що обумовлені пізньою госпіталізацією пацієнтів, наявністю супутньої декомпенсованої патології, ССЗР, гнійно-запальними ускладненнями ГХ, встановлено значне підвищення рівня цитокінів сироватки крові. Застосування у таких хворих консервативної терапії протягом 24 годин призвело до збереження, наростання клінічних проявів ГХ, а у 8 (20,8%) хворих – до розвитку тяжких форм ГХ та гнійно-запальних ускладнень. Така тактика супроводжувалася зростанням рівня всіх цитокінів в сироватці крові (“цитокінова буря”), а виконання радикальних оперативних втручань на цьому фоні призвело до збереження високого рівня ССЗР та розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у 12,8 % пацієнтів. Виконання невідкладних ЛХЕ у вказаних хворих у 28,2% випадків закінчувалися конверсією. В даній групі хворих померло 2 (5,1%) пацієнти. Причинами їх смерті були в першому випадку – розвиток гострого інфаркту міокарду, в другому – тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА). Варто відзначити той факт, що у померлих хворих рівень ІЛ-6 та ІЛ-8 зберігалися на високому рівні довше, ніж інших цитокінів, що можна пов'язати з розвитком у них тромботичних ускладнень.

У Групі 2, на відміну від Групи 1, консервативна терапія в перші години після госпіталізації доповнювалася виконанням черезшкірно-черезпечінкової холецистостомії

Таблиця 3.

Показники рівня цитокінів сироватки крові у хворих Групи 2 в динаміці на етапах лікування

Показник	При госпіталізації, пг/мл	Після ЧХХС, пг/мл	Перед операцією, пг/мл	Після операції, пг/мл	Здорові, пг/мл
ФНП- α	281,5 \pm 15,7	181,2 \pm 7,4*	62,4 \pm 3,6	125,5 \pm 7,7**	27,4 \pm 2,9
ІЛ-6	147,3 \pm 10,5	73,5 \pm 6,3*	22,5 \pm 1,6	30,4 \pm 2,7**	8,5 \pm 1,1
ІЛ-8	327,6 \pm 22,3	212,4 \pm 10,1*	53,6 \pm 2,2	81,3 \pm 6,2**	32,4 \pm 3,7
ІЛ-4	54,2 \pm 3,6	43,7 \pm 2,8*	29,8 \pm 2,1	36,6 \pm 1,9**	25,3 \pm 1,2
ТФР- β	219,8 \pm 17,2	112,4 \pm 9,6*	58,7 \pm 3,1	78,9 \pm 5,9**	41,7 \pm 4,2

* – вірогідність різниці: при госпіталізації – через 24 год. після ЧХХС;

** – вірогідність різниці: до операції – після операції.

Динаміка рівня цитокінів сироватки крові у хворих Групи 2*

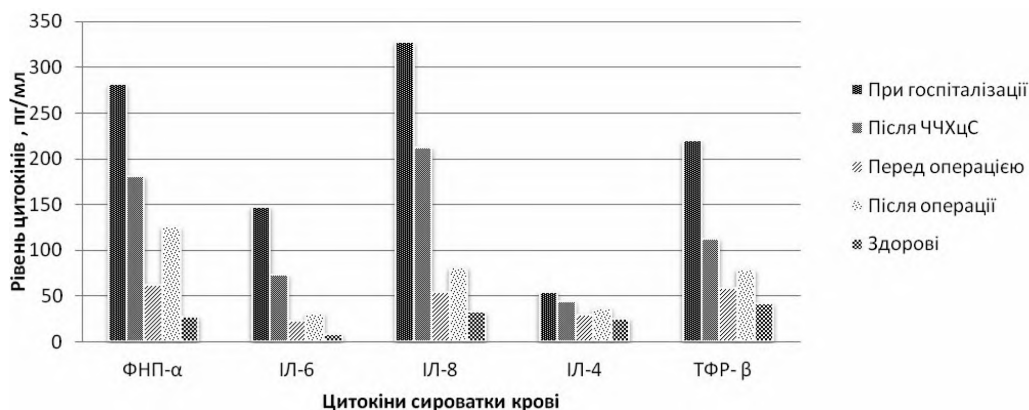


Рис. 2. Динаміка зміни рівнів цитокінів сироватки крові у пацієнтів Групи 2 в процесі лікування.

* – достовірна різниця рівнів цитокінів в сироватці крові пацієнтів Групи 2, в порівнянні з показниками у здорових осіб ($p < 0,001$)

(ЧЧХцС). Окрім того, у Групі 2 в зв'язку з наявністю гнійно-запальних ускладнень ГХ у 3 (8,1%) пацієнтів з паравезикальним інфільтратом було виконано тільки ЧЧХцС, в 2 (5,4%) випадках ЧЧХцС доповнено дрениванням паравезикальних абсцесів та ще в 1 (2,7%) випадку дрениванням внутрішньоопечінкового абсцесу. Радикальні оперативні втручання хворим Групи 2 проводилися як другий етап лікування – відтерміновано після ліквідації ознак ГХ і зниження рівня ОАР. Результати вивчення цитокінового профілю сироватки крові хворих Групи 2 в процесі лікування представлені в таблиці 3 та на рисунку 2.

У пацієнтів Групи 2 при госпіталізації виявлено підвищений ФНП- α в 10,3 рази ($p < 0,001$), ІЛ-6 – в 17,3 рази ($p < 0,001$), ІЛ-8 – в 10,1 рази ($p < 0,001$), ІЛ-4 – в 2,1 рази ($p < 0,001$), а ТФР- β – в 5,31 рази ($p < 0,001$) порівняно із здоровими особами.

Після виконання ЧЧХцС та пункційно-дренуючих втручань гнійно-запальних ускладнень ГХ через 24 години спостерігалася позитивна динаміка лікування ГХ, що проявлялося регресом клінічних проявів основного захворювання, зниженням показників синдрому системної запальної реакції та зміною цитокінового профілю сироватки крові пацієнтів Групи 2.

Отже, визначалося достовірне зниження рівня всіх досліджуваних цитокінів сироватки крові ФНП- α – на 35,6% ($p < 0,001$), ІЛ-6 – на 50,1% ($p < 0,001$), ІЛ-8 – на 35,1% ($p < 0,001$), ІЛ-4 – на 19,4% ($p < 0,001$), ТФР- β – на 48,9% ($p < 0,001$). Достовірність зміни показників цитокінового профілю свідчило про ефективність обраної мініінвазивної хірургічної тактики, а збереження їх достатньо високих значень спонукало до подальшого лікування пацієнтів та проведення радикального оперативного втручання в об'ємі ЛХЕ, як другого етапу лікування ГХ після повної ліквідації його клінічних ознак.

Повний регрес проявів ГХ та зниження рівня ОАР у хворих Групи 2 спостерігалася на 15-16 добу після виконання ЧЧХцС та додаткових пункційно-дренуючих ехоконтрольованих втручань гнійно-запальних ускладнень. В цей період встановлено значне зниження показників рівнів цитокінів сироватки крові, а перевищення контрольних значень пояснювалося залишковими проявами запального процесу, наявністю супутньої патології.

У 2 (5,4%) пацієнтів на 4 та 5 добу відповідно були виконані невідкладні оперативні втручання в об'ємі ЛХЕ. Причиною виконання оперативного втручання за невідкладними показаннями були травматичні пошкодження внаслідок стояння дренажів в жовчному міхурі та порожнині паравезикального абсцесу, що супроводжувалося розвитком кровотечі та підтікання жовчі. Відтерміновані оперативні втручання виконано 35 (94,6%) пацієнтам Групи 2, у 33 (89,2%) з яких виконано ЛХЕ, а ще у 2 (5,4%) виконання операції закінчилося конвесією через технічні складності виконання та для запобігання виникнення пошкоджень жовчовивідних шляхів та судин. Через 24 години після виконання оперативного втручання спостерігалася підвищення показників рівнів цитокінів сироватки крові, що пояснюється нанесеною травмою під час операції. Визначалося підвищення ФНП- α – в 2,1 рази ($p < 0,001$), ІЛ-6 – в 1,4 рази ($p < 0,001$), ІЛ-8 – в 1,5 рази

($p < 0,001$), ІЛ-4 – в 1,2 рази ($p < 0,001$), ТФР- β – в 1,3 рази ($p < 0,001$). Як видно з результатів, найбільш вагомою була зміна рівня ФНП- α . Важливим є те, що при достовірному збільшенні рівнів цитокінів після оперативного втручання, що виконувалося на фоні їх невисоких попередніх значень, в Групі 2 у 2 (5,4%) випадках діагностовано госпітальну пневмонію та в 1 (2,7) – підпечінковий абсцес, які розвинулися у невідкладно оперованих пацієнтів. Післяопераційні гнійно-запальні ускладнення повторних радикальних втручань не потребували. Підпечінковий абсцес було ліквідовано за рахунок використанням ехоконтрольованого дренивання його порожнини, а госпітальна пневмонія була пролікована консервативно. Летальних випадків серед пацієнтів Групи 2 не було.

Таким чином, активна мініінвазивна хірургічна тактика дозволила досягти регресу клінічних проявів ГХ в перші 24 години, що підтверджувалося і позитивною динамікою у зниженні рівнів цитокінів сироватки крові. Повна ліквідація проявів ГХ та зниження рівня ОАР, за рахунок використання запропонованої тактики, дозволила збільшити кількість виконуваних планових ЛХЕ втручань та знизити частоту конверсій.

Висновки.

1. У пацієнтів з ГХ помірного ступеню тяжкості (Grade II) з високим рівнем ОАР визначається значне підвищення показників рівнів цитокінів сироватки крові, що є ознакою розвитку синдрому системної запальної реакції.

2. Проведення консервативної терапії у пацієнтів з високими показниками рівнів цитокінів є недостатньо ефективним і призводить до наростання клінічних ознак ГХ, розвитку його тяжких форм та гнійно-запальних ускладнень, а виконання невідкладних оперативних втручань у таких хворих супроводжується розвитком післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у 12,8% випадків та летальністю, яка за нашими результатами склала 5,1%.

3. Виконання ехоконтрольованої ЧЧХцС та пункційно-дренуючих втручань з приводу ГХ та його гнійно-запальних ускладнень приводить до зниження показників рівнів цитокінів, дозволяє виконати радикальні оперативні втручання як другий етап хірургічної тактики, знизити частоту виникнення післяопераційних ускладнень до 8,1% та мінімізувати летальність.

У подальшому науковому дослідженні перспективним може бути вивчення ролі окремо кожного, з представлених у дослідженні цитокінів. Це дасть можливість оцінити рівень впливу кожного з цитокінів на прогресування ГХ, розвиток його ускладнень та летальність. Необхідно встановити порогові рівні цитокінів сироватки крові, визначення яких дозволить прогнозувати розвиток ускладнень при застосуванні різних методів лікування ГХ, що особливо важливо у пацієнтів з високим ОАР.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє, що не має конфлікту інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерела фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Борисов А.Е. Пути оптимизации стандартов лечения острого холецистита / А.Е. Борисов, В.А. Кащенко, К.Г. Кубачев, Д.А. Творогов, Ю.Е. Веселов, Н.Э. Заркуа // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2012.-N 6.-С.80-85.
- 2.Краковский, М.Э. Основные патогенетические механизмы нарушения интоксикации различного генеза [Текст]/ М.Э.Краковский, А.Х.Аширметов// Вестник АМН СССР.-1989.-№12.-с.70-76
- 3.Провоторов В.М. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких./ В.М. Провоторов, А.В. Будневский, Г.Г. Семенкова, Е.С. Шишкина // Клиническая медицина. – 2015.- №2. – С.5-8.
- 4.Савенков, М.С. Малосимптомный острый деструктивный холецистит: комплексный мониторинг и оптимизация лечебной тактики[Текст]: дис. канд. мед.наук/ М.С.Савенков.- Астрахань, 2007.- 114 с.
5. Совецов С.А. Холецистит у больных высокого риска / С.А. Совецов, Е.В. Прилетина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013.- № 12.- С.18-23
- 6.Степанов Ю.М. Хвороби органів травлення та гастроентерологічна допомога населенню України: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення / Ю.М.Степанов // Здоров'яУкраїни (тематичний номер). -2014. – С. 10-11.
- 7.Черешнев, В.А. Системное воспаление миф или реальность? [Текст]/В.А.Черешнев, Е.Ю.Гусев, Л.И.Юрченко// Вестник РАН.-2004.-№3.-С.219-225
- 8.Glavinska B. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents, with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension,diabetes./ B.Glavinska, M.Urban // Wiad. Lek.- 2003.- P. 109-116
- 9.Gutzky K. Epidemiology and clinical presentation of acute cholecystitis /K.Gutzky, P.Landwehr, J.Jöhne // Chirurg. – 2013. – Vol.84(3). – P. 179-184.
- 10.Mc Gillicuddy EA, Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly / EA McGillicuddy, KM Schuster, K Barre [et al] // Br J Surg. – 2012 Sep. – 99(9). – P. 1254- 1261.
11. Min-Wei Zhou. Comparison of Clinical Safety and Outcomes of Early versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Meta-Analysis / Min-Wei Zhou, Xiao-Dong Gu, Jian-Bin Xiang [et al] //The Scientific World Journal. -Volume 2014. – Article ID 274516.- 8 p.
- 12.Takada T. Tokyo Guidelines Revision Committee / TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis / T. Takada, Strasberg, J. Solomkin [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2013. – V.20(1). –P.1-7.

REFERENCES

- 1.Borisov A.E. Ways of optimization of standards of treatment of acute cholecystitis / A.E. Borisov, V.A. Kaschenko, K.G. Kubachev, D.A. Tvorogov, Yu.E. Veselov, N.E. Zarkua // Vestnik hirurgii im. I.I.Grekova. – 2012.-N 6.-S.80-85.
2. Krakovskiy, M.E. The main pathogenetic mechanisms of intoxication disorders of various origins [Tekst]/ M.E.Krakovskiy, A.H.Ashirmetov// Vestnik AMN SSSR.-1989.-#12.-s.70-76
3. Provotorov V.M. Pro-inflammatory cytokines in combination with ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease. / V.M. Provotorov, A.V. Budnevskiy, G.G. Semenkova, E.S. Shishkina // Klinicheskaya meditsina. – 2015.- #2. – S.5-8.
4. Savenkov, M.S Oligosymptomatic acute destructive cholecystitis: a comprehensive monitoring and optimization of treatment tactics [Tekst]: dis. kand. med.nauk/ M.S.Savenkov.- Astrahan, 2007.- 114 s.
5. Sovtsov S.A. Cholecystitis in patients at high risk / S.A. Sovtsov, E.V. Prilepina // Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. – 2013.- # 12.- S.18-23
6. Stepanov Yu.M. Digestive diseases and gastroenterological help the people of Ukraine: achievements, problems and solutions/ Yu.M.Stepanov // ZdorovyaUkrayiny (tematychnyy nomer). -2014. – S. 10-11.
7. Chereshev, V.A. Systemic inflammation Myth or Reality? [Tekst]/V.A.Chereshev, E.Yu.Gusev, L.I.Yurchenko// Vestnik RAN.-2004.-#3.-S.219-225/
8. Glavinska B. Selected cytokines (IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents, with atherosclerosis risk factors: obesity, hypertension,diabetes./ B.Glavinska, M.Urban // Wiad. Lek.- 2003.- P. 109-116
9. Gutzky K. Epidemiology and clinical presentation of acute cholecystitis /K.Gutzky, P.Landwehr, J.Jöhne // Chirurg. – 2013. – Vol.84(3). – P. 179-184.
10. Mc Gillicuddy EA, Non-operative management of acute cholecystitis in the elderly / EA McGillicuddy, KM Schuster, K Barre [et al] // Br J Surg. – 2012 Sep. – 99(9). – P. 1254- 1261.
11. Min-Wei Zhou. Comparison of Clinical Safety and Outcomes of Early versus Delayed Laparoscopic Cholecystectomy for Acute Cholecystitis: A Meta-Analysis / Min-Wei Zhou, Xiao-Dong Gu, Jian-Bin Xiang [et al] //The Scientific World Journal. -Volume 2014. – Article ID 274516.- 8 p.
12. Takada T. Tokyo Guidelines Revision Committee / TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis / T. Takada, Strasberg, J. Solomkin [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2013. – V.20(1). –P.1-7.

ДИНАМИКА УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ С ВЫСОКИМ ОПЕРАЦИОННО-АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКИМ РИСКОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБРАННОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ

Мороз В.В., Захараш Ю.М., Бычкова Н.Г.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Резюме. Актуальность. Обновленные в 2013 году международные Токийские рекомендации по лечению острого холангита и холецистита (TG13) не дают исчерпывающего ответа по определению объема хирургической тактики у больных с высоким ОАР и умеренной степенью тяжести ОХ (Grade II). Для решения данного вопроса необходимо определить сроки и объем хирургических вмешательств, установить дополнительные критерии выбора и подтверждения эффективности выбранной тактики, возможности прогнозирования результатов лечения.

Цель. Улучшить результаты лечения и установить эффективность различных видов хирургической тактики у пациентов с умеренной степенью тяжести ОХ (Grade II) с учетом динамики изменения уровня цитокинов в сыворотке крови пациентов.

Материалы и методы. В исследование было включено 76 больных ОХ с умеренной степенью тяжести (Grade II). Тяжесть общего физического состояния определялась по шкале ASA. Больные были разделены на Группу 1 (39 пациентов) и Группу 2 (37 пациентов). В Группе 1 проводилась консервативная терапия, которая, при отсутствии эффекта через 24 часа, дополнялась выполнением неотложной лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). В Группе 2 на первом этапе лечения параллельно с консервативной терапией в первые часы после госпитализации выполнялись эхоконтролируемые пункционно-дренирующие вмешательства по поводу ОХ и его гнойно-воспалительных осложнений. Всем пациентам обеих групп при поступлении и на этапах лечения проводилось определение уровней цитокинов в сыворотке крови: ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ТФР- β .

Результаты и обсуждение. Лечебная тактика, которую использовали в Группе 1, привела к нарастанию клинических признаков ОХ, а у 8 (20,8%) больных – к развитию тяжелых форм ОХ и гнойно-воспалительных осложнений, роста уровня всех цитокинов в сыворотке крови, задержке их показателей на высоком уровне после выполнения неотложных ЛХЭ и развитию послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений в 12,8% пациентов. Летальность в Группе 1 составила 5,1%. Лечебная тактика в Группе 2 позволила снизить количество неотложных ЛХЭ, а частоту послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений до 8,1%. Отсроченные ЛХЭ выполнены 94,6% пациентам Группы 2, а частота конверсии составила 5,4% (в Группе 1 – 28,2%).

Выводы. Выполнение эхоконтролируемых пункционно-дренирующих вмешательств по поводу ОХ и его осложнений приводит к снижению показателей уровней цитокинов, позволяет выполнить радикальные оперативные вмешательства как второй этап хирургической тактики, снизить частоту послеоперационных осложнений и минимизировать летальность.

Ключевые слова: острый холецистит, эхоконтролируемые пункционно-дренирующие вмешательства, синдром системной воспалительной реакции, цитокины сыворотки крови, высокий операционно-анестезиологический риск.

DYNAMIC CHANGES OF CYTOKINE LEVELS IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MODERATE ACUTE CHOLECYSTITIS AND HIGH OPERATIONAL AND ANESTHETIC RISK DEPENDING ON THE SURGICAL TREATMENT

V.V. Moroz, Yu.M. Zakharash, N.G. Bychkova

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Summary. TG 13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis do not provide complete answers, how to determine the volume of the surgical intervention while treating patients with moderate acute cholecystitis and high operational and anesthetic risk (Grade II). In order to solve this problem it is necessary to determine timing and volume of surgical interventions, to establish additional criteria for the selection and conformation of the effectiveness of the selected tactics, to have a possibility to predict outcomes.

Aim. To improve treatment results and determine the efficiency of different types of surgical interventions in patients with moderate acute cholecystitis (Grade II) considering the dynamic changes of the cytokine profile in blood serum of patients.

Materials and methods. The study included 76 patients with moderate acute cholecystitis (Grade II). The severity of the general physical condition was determined by the ASA scale. Patients were divided into 2 groups: Group 1 (39 patients) and Group 2 (37 patients). Patients from the Group 1 passed conservative therapy, which with no effect after 24 hours was supplemented with emergency laparoscopic cholecystectomy. In the Group 2 in the first stage of treatment along with conservative therapy, there were performed ultrasound guided puncture-draining interventions for the acute cholecystitis and inflammatory complications treatment in the early hours of the patient hospitalization. In all patients in both groups, there were determined levels of cytokines in blood serum: TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8, TGF- β .

Results and discussion. The surgical tactics in the Group 1 led to an increase of acute cholecystitis clinical signs and in 8 (20.8 %) patients to the development of severe forms of acute cholecystitis and inflammatory complications; it led to the increase of all cytokines in blood serum and their delay at increased level after emergency laparoscopic cholecystectomy performance and the development of inflammatory complications in 12.8 % patients. Mortality in Group 1 was 5.1 %. Surgical tactics in the Group 2 reduced the number of emergency laparoscopic cholecystectomy performances and it decreased the incidence of postoperative complications up to 8.1 %. Delayed laparoscopic cholecystectomy was performed in 94.6% patients in the Group 2, and the conversion frequency was 5.4% (in the Group 1 it was 28.2%).

Conclusions. The performance of ultrasound guided puncture-draining endo-biliary interventions in the case of acute cholecystitis and its complications leads to the decrease of cytokine levels and thus allows to perform radical surgery as the second stage of surgical treatment and to reduce the incidence of postoperative complications and minimize mortality.

Keywords: acute cholecystitis, ultrasound guided puncture-draining endo-biliary interventions, syndrome of systemic inflammatory response, cytokines in blood serum, high operational and anesthetic risk.