

УДК 616.366-002.3-02:616-008.64

© М. М. СТЕЦЬ, М. Ю. НИЧИТАЙЛО, І. М. МОЛНАР, І. М. ПРАДОШ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця

Токсико-септичний біліарний синдром як причина органної та поліорганної дисфункції

M. M. STETS, M. YU. NYCHYTAILO, I. M. MOLNAR, I. M. PRADOSH

National Medical University by O. O. Bohomolets

TOXIC-SEPTICAL BILIARY SYNDROME AS A REASON OF ORGANAL AND POLYORGANAL DYSFUNCTION

Аналіз проведених досліджень дав можливість визначити клінічні критерії перебігу токсико-септичного біліарного синдрому та сформулювати його клініко-морфологічне визначення і класифікацію для оптимізації діагностично-лікувального алгоритму, адаптовану до умов вітчизняних лікувальних закладів, які надають допомогу пацієнтам із патологією гепатобіліарної системи та її органів. Аналіз проведених досліджень дозволив розробити класифікацію токсико-септичного біліарного синдрому як причини органної та поліорганної дисфункції, удосконалити методи профілактики розвитку біліарного сепсису.

The analysis of the conducted researches enabled to define the clinical criteria of disease activity of TSBS and to formulate its clinical and morphological definition and to classify the optimization of diagnostic medical algorithm, adapted to the conditions of domestic medical establishments that provide the aid for patients with pathology of the hepatobiliary system and its organs. The analysis of the research allowed to develop a classification of toxic-septic biliary syndrome as a cause of organ and multiple organ dysfunction, and allowed to improve methods of biliary sepsis prevention.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій. Обтурація жовчних проток є хірургічною проблемою, яка не вирішена до сьогодні. Це зумовлено значною розповсюдженістю жовчнокам'яної хвороби та обтурацій зловиясного генезу, а також пов'язаних з ними ускладнень (М. Ю. Ничитайло, Ю. М. Захараш, П. В. Огородник, М. П. Захараш, 2008; М. І. Тутченко, 2009).

Хоча діагностичні та лікувальні аспекти обтурації жовчних шляхів та органів біліарної системи, що супроводжуються холангітом та його ускладненнями, всебічно представлені в публікаціях вітчизняних і зарубіжних авторів, однак ціла низка питань залишається нез'ясованою і потребує подальшого вивчення (Е. І. Гальперин, П. С. Ветшев, 2009).

Суттєве підвищення патології гепатобіліарної системи останнім часом набуло значення соціальної проблеми. За даними Центру медичної статистики МОЗ України, поширеність захворюваності за останні десять років зросла на 56,8 %. Зростання числа пацієнтів із тяжкими супутніми захворюваннями, в яких оперативні втручання супроводжуються високою летальністю, підкреслює актуальність цієї проблеми та диктує необхідність нових підходів до проведення лікувальних заходів (П. Д. Фомін, 2007; В. І. Русин, 2007).

Мета роботи: на підставі морфологічних, біохімічних, імунологічних досліджень у зіставленні з клінічним перебігом встановити критерії діагнозу ТСБС та виділити ступені його тяжкості, розробити діагностично-лікувальний алгоритм для поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих.

Матеріали і методи. Матеріалом для проведення дослідження була патологія гепатобіліарної системи у 2688 хворих, пролікованих за період 1998–2007 рр. З них у 978 (36,4 %) пацієнтів мав місце синдром жовтяниці, верифікований за критеріями Н. Popper, F. Schaffner (1961).

У структурі хворих із синдромом жовтяниці механічний генез непухлинного походження виявився у 528 (68,1 %) випадках, бластоматозного генезу – у 247 (31,9 %). Середній вік хворих складав (64±1,7) року. З них жінок було 549 (70,8 %), чоловіків – 226 (29,2 %). Співвідношення чоловіків до жінок при доброякісних обтураціях біліарної системи майже відповідало 1:4, тоді як при онкологічних процесах це співвідношення складало приблизно 1:1,4.

У 775 хворих мали місце прояви ТСБС, який характеризувався обструкцією жовчних шляхів із

порушенням відтоку жовчі, жовтяницею, гіпербілірубінемією, порушенням гемодинаміки печінки, цитолізом, накопиченням продуктів тканинної деструкції, лихоманкою, енцефалопатією, токсичною кардіоміопатією, бодем у правому підребер'ї, по-світлінням випорожнень та темною сечею. ТСБС склав 28,8 % від 2688 пролікованих хворих із патологією гепатобіліарної системи та 79,2 % від хворих із жовтяницею (978).

Хворі з ТСБС були поділені на досліджувану та контрольну групи. Хворі досліджуваної групи лікувалися з 2003 до 2007 р., контрольної групи – з 1998 до 2002 р. Клінічні дослідження проведено згідно з кафедральною угодою між кафедрою загальної хірургії № 1 та кафедрою загальної хірургії № 2 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, базами яких є Київська міська клінічна лікарня № 10 – Київський міський центр хірургії печінки та підшлункової залози, Київська міська клінічна лікарня № 3 – Український медичний центр інтенсивної терапії сепсису.

Обробку отриманих баз даних проводили методами варіаційної статистики (R. D. Strum, D. E. Kirk, 1988), за критеріями W. Gusset (Student), R. Fisher, багатофакторного дисперсного аналізу, вирахуванням кореляційно-регресійних зв'язків із використанням програмних пакетів Origin[®] 7.0 (Microcal Software[™] / Origin Labs[®]), Excel[®] XP[™] build 10.6612.6625-SP3 (Microsoft[®]), MatLab[®] 6.2.1 (MatLab[®] Inc).

Контрольну групу склали 217 (28 %) хворих із доброякісними обтураціями біліарної системи та 122 (15,7 %) пацієнти з бластоматозними обтураціями. Досліджувану групу склали, відповідно, 311 (40,1 %) та 125 (16,2 %) пацієнтів, у яких під час лікування застосовували етапне комплексне хірургічне лікування із залученням методів екстракорпоральної детоксикації.

Результати досліджень та їх обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено, що у хворих із ТСБС має місце підвищення показників ендогенної інтоксикації різного ступеня, що відповідає розвитку ендотоксикозу легкого, середнього та важкого ступеня. При цьому легкий ступінь ендотоксикозу супроводжувався показником цитолітичної активності цільної сироватки крові на рівні $30,27 \pm 0,22$, токсинзв'язуюча активність білків автологічної сироватки становила $(0,078 \pm 0,007)$ мкг барвника/мг білка. При середньому ступені ці показники були, відповідно $(40,29 \pm 1,56)$ та $(0,069 \pm 0,009)$ мкг барвника/мг білка, при важкому – $(54,76 \pm 2,47)$ та $(0,046 \pm 0,007)$ мкг барвника/мг білка.

При визначенні основних розрахункових методів оцінки ендогенної інтоксикації легкого ступеня встановлено підвищення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІ) до $(1,45 \pm 0,22)$ ум. од. та гематологічного індексу інтоксикації (ГІ) до $1,03 \pm 0,17$ ($p < 0,001$). Середній ступінь ендотоксикозу характеризувався значним підвищенням ЛІ до $(1,74 \pm 0,14)$ ум. од. та ГІ до $1,22 \pm 0,18$ ($p < 0,05$). При важкому ендотоксикозі ці показники становили, відповідно, $(1,86 \pm 0,07)$ ум. од. та $1,45 \pm 0,22$ ($p < 0,05$).

При вивченні біохімічних показників периферичної крові ми встановили, що у хворих із ТСБС вміст загального білірубину був вищий у $18,4 \pm 0,77$ ($p < 0,05$). При цьому звертали увагу на значне підвищення активності ферментів АлАТ та АсАТ в $8,28 \pm 0,31$ та $5,27 \pm 0,43$ ($p < 0,05$) відповідно, що свідчило про розвиток холестазу.

Накопичення молекул середньої маси (МСМ) спостерігали протягом всього періоду досліджень. Максимально високі показники отримані на 1–3-тю добу. Вміст МСМ склав $(0,89 \pm 0,08)$ од. опт. щільн. У ці терміни відмічено значне підвищення показників вмісту гідрофобної фракції МСМ.

При дослідженні вмісту МСМ у хворих із легким ступенем ендотоксикозу встановлено підвищення даного показника в $1,28 \pm 0,07$, що пов'язано з накопиченням гідрофобної фракції внаслідок переокиснення ліпідів. При ендотоксикозі середнього та важкого ступенів цей показник становив, відповідно, $1,41 \pm 0,04$ та $1,90 \pm 0,02$ ($p < 0,05$).

При визначенні неспецифічної резистентності та імунологічної реактивності у хворих з ендотоксикозом легкого ступеня встановлено підвищення показників функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів (НГ) у спонтанному НСТ-тесті в $2,91 \pm 0,23$ ($p < 0,001$). При ендотоксикозі середнього та важкого ступенів функціональна активність НГ була також вищою ($2,00 \pm 0,34$ та $1,18 \pm 0,41$ відповідно).

При дослідженні про- та протизапальних цитокінів у хворих з ендотоксикозом легкого ступеня встановлено підвищення вмісту ІЛ-1 в $5,65 \pm 0,89$ ($p < 0,05$), фактора некрозу пухлин (ФНП) – в $25,9 \pm 2,8$ ($p < 0,001$), ІЛ-2 та ІЛ-4 – в $6,21 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) та $2,21 \pm 0,25$ ($p < 0,001$) відповідно.

У результаті проведених досліджень цитокінового статусу у хворих з ендотоксикозом середнього ступеня встановлено різке підвищення прозапальних інтерлейкінів ІЛ-1 і ФНП в $5,1 \pm 0,8$ і $44,0 \pm 4,7$ відповідно ($p < 0,05$). Вміст протизапальних цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-4 визначався підвищеним в $7,75 \pm 1,4$ і $8,2 \pm 0,9$ відповідно ($p < 0,001$).

При ендотоксикозі важкого ступеня відмічено підвищення вмісту ІЛ-2 та ІЛ-4 в $3,46 \pm 0,6$ ($p < 0,001$) та $6,05 \pm 0,7$ ($p < 0,001$).

Дослідження цитокінового статусу у хворих із проявами ТСБС не виявили суттєвої різниці в групах із різним чинником обтурації гепатобілярної системи.

Визначення концентрації прокальцитоніну у хворих із тяжким перебігом ТСБС досліджуваної групи свідчило про індукцію системної відповіді організму, що дало можливість вважати цей метод доказовим у констатації генералізації інфекції та розвитку поліорганної дисфункції, особливо при обтураціях білярної системи будь-якого генезу. Рівень прокальцитоніну у хворих із важким ендотоксикозом був підвищеним у середньому до $3,75 \pm 0,6$ ($p < 0,05$).

У хворих із ТСБС досліджуваної групи дані електроенцефалограм вказували про відсутність суттєвої різниці і залежності проявів енцефалопатії від чинника обтурації. При цьому при I ступені енцефалопатії у 60 (13,8 %) хворих спостерігали біоелектричну дизритмію, на фоні білатерально синхронних спалахів загострених форм Δ -коливань. При II ступені енцефалопатії у 246 (56,4 %) пацієнтів – зміни у вигляді домінування загострених форм α -коливань через подразнення діенцефальних відділів ГМ. При III ступені у 130 (29,8 %) хворих – дифузні зміни біоелектричної активності і вираженої дезорганізації основних кіркових ритмів.

При дослідженні печінкового кровотоку у хворих із ТСБС були виявлені достовірні ($p < 0,05$) зміни показників об'ємної швидкості кровотоку в артеріальній та венозній системах печінки (власна печінкова артерія: $V_{об. з}$ (137 ± 18) мл/хв до (181 ± 21) мл/хв, ворітна вена: $V_{об. з}$ (979 ± 73) мл/хв до (813 ± 84) мл/хв). При цьому суттєвої залежності виникнення монофазного спектра кровотоку від чинника обтурації білярної системи, клінічної картини та лабораторних даних виявлено не було.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабенков Г. Д. Ендоскопічні втручання на позапечінкових жовчних протоках в лікуванні холедохолітіазу, ускладненого обтураційною жовтяницею і холангітом / Г. Д. Бабенков, В. М. Гаркавенко // Клінічна хірургія. – 2004. – № 4–5. – С. 40.
2. Особливості тактики хірургічного лікування обтураційної жовтяниці / М. Д. Василюк, А. Г. Шевчук, В. М. Федорченко [та ін.] // Вісник морської медицини. – 2001. – № 2 (14). – С. 20–21.
3. Дронов О. І. Комплексне лікування жовчнокам'яної хвороби, ускладненої гепатитом і холангітом / О. І. Дронов, М. К. Сімкін // На допомогу практичному лікарю. – 2005. – С. 51–52.

Результати морфологічних досліджень біопсійного матеріалу (1885 препаратів від хворих досліджуваної групи) доказово пояснювали і підтверджували дані обстеження хворих із ТСБС: порушення мікроциркуляції печінки з внутрішньоклітинними розладами та лізис паренхіми печінки.

Клінічні, лабораторні, імунологічні, ультразвукові (УЗД-доплерографія печінки, ЕхоКГ), електроенцефалографічні, мікробіологічні дані дали змогу виділити септичні прояви у 156 (50,2 %) хворих з обтураціями доброякісного генезу досліджуваної групи та в 73 (33,6 %) пацієнтів контрольної групи. При бластоматозних ураженнях септичні прояви були в 104 хворих (в контрольній групі – 37 (30,3 %), в досліджуваній – 67 (53,6 %)).

Аналіз отриманих даних у досліджуваній групі та ретроспективне зіставлення їх із контрольною групою дали можливість визначити критерії перебігу ТСБС, сформулювати його клініко-морфологічне визначення та класифікацію для оптимізації діагностично-лікувального алгоритму, адаптовану до умов вітчизняних лікувальних закладів, які надають допомогу пацієнтам із патологією гепатобілярної системи.

Висновки. 1. У структурі хворих із патологією гепатобілярної системи ТСБС складає 28,8 %. Токсичні прояви мають місце в 56,7 % хворих із холедохолітіазом, септичні – в 43,3 % пацієнтів. У хворих із бластоматозними обтураціями, відповідно, 57,9 та 42,1 %.

2. На підставі клініко-лабораторного та інструментального моніторингу з використанням шкали SOFA, GLASGOW виявлено органні та поліорганні дисфункції у хворих із ТСБС: легкий ступінь – 107 хворих (13,8 %), середній – 437 (56,4 %), тяжкий – 231 (29,8 %).

Отримано 31.10.12