

ХІРУРГІЯ

УДК 616.329/.33-006-089.168.1-06-002.3-037

В.В. Бойко, С.Ю. Битяк, С.О. Савві, В.М. Лихман, В.Г. Грома

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ», м. Харків

Харківський національний медичний університет

ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Досліджено закономірність викиду в системний кровоток цитокінів і молекул адгезії у хворих, оперованих з приводу раку шлунка та стравоходу, та зміни імунного статусу у хворих з неспроможністю швів стравохідних анастомозів, що дозволило в передопераційному періоді виявити пацієнтів, котрі входять до групи ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень.

Ключові слова: *гнійно-септичні ускладнення, неспроможність швів стравохідних анастомозів, цитокіни, імунний статус.*

Незважаючи на вдосконалення методів хірургічного лікування захворювань органів черевної порожнини, питання діагностики і вибору раціонального методу профілактики та лікування гнійно-запальних ускладнень у хворих з інтраабдомінальною патологією є актуальними й остаточно не вирішеними [1].

Сьогодні добре відомі збудники, що викликають гнійно-запальні ускладнення, як правило, це сапрофітні мікроорганізми і представники госпітальної та нормальної мікрофлори здорової людини, які виявляють патогенність тільки при зміні імунологічної реактивності. У зв'язку з цим головну роль у боротьбі з умовно-патогенними мікробами відіграють фактори вродженого імунітету [2–4].

У літературі зустрічається багато повідомлень щодо стану системи імунітету при інтраабдомінальній патології, але, як правило, вони мають суперечливий характер [5–7].

Результати окремих досліджень імунних параметрів у хворих з інтраабдомінальною патологією вказують на різний ступінь відхилень у системі імунітету, що визначають перебіг захворювань, спричиняють підтримку за-

пального процесу та зниження ефективності репаративних процесів [5, 8]. В інших повідомленнях вказується на порушення в імунній системі як одну з головних причин розвитку деструктивних форм захворювання і розвитку гнійно-септичних ускладнень після операцій на органах черевної порожнини [9–11].

Незважаючи на суворе дотримання правил асептики й антисептики, широке профілактичне застосування сучасних антибактеріальних препаратів, частота гнійно-септичних ускладнень у хворих на рак шлунка після операцій залишається високою і, за даними різних авторів, становить від 5,0 до 42,8 % [1, 9]. У 1/3 онкологічних хворих причиною смерті є розвинене інфекційне ускладнення [10].

Невирішеною залишається проблема ранньої діагностики розвитку гнійно-септичних ускладнень після оперативних втручань.

Незадовільні результати зумовлені відсутністю ефективних критеріїв ранньої діагностики даних ускладнень [5, 12]. Існуючі критерії SIRS / ССВР [3, 10] є, по суті, сурогатними ознаками системної запальної реакції і не завжди виявляються на ранніх стадіях роз-

© В.В. Бойко, С.Ю. Битяк, С.О. Савві та ін., 2016

витку таких ускладнень. Відомо, що цитокіни є маркерами розвитку таких ускладнень. Ряд авторів пропонують використовувати визначення рівня цитокінів, фракції яких тією чи іншою мірою реагують на те, що розвивається запальний процес. Однак відомості ці розрізнені, діагностичні схеми, що дозволяють проводити ранню діагностику розвитку гнійних ускладнень у ранньому післяопераційному періоді [8, 13], особливо в онкологічних хворих, не відпрацьовані.

Викладене обґрунтовує пошуки об'єктивних критеріїв, вирішення яких у до-, інтра- та післяопераційному періодах дозволить об'єктивно використовувати ефективні методи профілактики післяопераційних гнійних ускладнень.

Матеріал і методи. Для виявлення закономірностей викиду в системний кровоток цитокінів і молекул адгезії досліджували концентрації в плазмі цитокінів: ФНП- β , ІНФ- γ , інтерлейкінів (ІЛ) 4, 6, 10, моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) і молекул адгезії: розчинної форми молекули міжклітинної адгезії 1 та розчинного E-селектину.

В динаміці досліджували плазму крові 38 пацієнтів, оперованих з приводу раку шлунка та стравоходу, в передопераційному (перед основним хірургічним втручанням) та ранньому післяопераційному періодах.

В ранньому післяопераційному періоді (3-тя–8-ма доба) у 15 (39,5 %) хворих були діагностовані гнійно-септичні ускладнення (неспроможність швів стравохідних анасто-

мозів, абсцес черевної порожнини, інфекційні ускладнення з боку післяопераційної рани, перитоніт). Найбільш частими у структурі ускладнень були неспроможність гостро- та езофагоєноанастомозів – 60,2 %.

Окремо дослідили зміни імунного статусу у 36 хворих з неспроможністю швів стравохідних анастомозів. З них 14 пацієнтів, яким проводили оперативну корекцію неспроможності швів, дренивання зони анастомозу, становили групу порівняння, та 22 пацієнти, яким було проведено ендоскопічне встановлення покритих нітинолових стравохідних стентів, що самі розширюються, – основну групу. Хворим групи порівняння в 10 випадках була накладена гастростома для живлення.

Результати та їх обговорення. При аналізі виявлено, що у пацієнтів з виявленими ускладненнями діагностували статистично достовірний різкий підйом концентрації ІНФ- γ . При розвитку ускладнень характерно саме збільшення концентрації ІНФ- γ плазми крові більш ніж у 10 разів. В нашому дослідженні збільшення концентрацій спостерігалось тільки у пацієнтів, у яких у подальшому розвинулися гнійно-септичні ускладнення, тому різке збільшення концентрацій ІНФ- γ необхідно трактувати як ознаку розвитку гнійно-септичних ускладнень. У пацієнтів з ускладненнями спостерігалось зниження концентрації ІЛ-4.

Зміна концентрації ІЛ-6 полягала у збільшенні у 2–3-й післяопераційні дні у пацієнтів з ускладненнями, тоді як динаміка показників

Таблиця 1. Дослідження динаміки концентрації E-селектину, пг/мл

Група хворих	До втручання	Після операції, доба			
		1-ша	2-га	3-тя	7-ма
Без ускладнень					
М	57,46	74,57	73,93	97,13	52,54
α	26,71	42,23	52,99	74,41	20,28
Me	48,91	62,02	50,12	72,05	46,70
m	4,45	7,04	10,02	16,64	3,62
З ускладненнями					
М	100,24	117,21	133,87	154,31	177,33
α	39,66	54,82	39,01	45,78	50,95
Me	95,62	122,64	144,40	153,87	170,76
m	7,49	13,70	11,26	11,44	9,63
p	0,001	0,004	0,001	0,011	0,001

Примітка. М – середнє (математичне очікування); α – середньоквадратичне відхилення; Me – медіана; m – стандартна помилка середнього, p – достовірність за непараметричними критеріями Манна–Уїтні.

у пацієнтів без ускладнень перебувала практично на одному рівні протягом всього періоду спостереження.

При аналізі динаміки концентрації ІЛ-10 у сироватці крові встановлено помітне по-жвавлення концентрації на 2-й післяопераційний день, ця реакція синергічна з реакцією ІЛ-4 на розвиток запального процесу. Основним доведеним ефектом цього протизапального цитокіну є зниження концентрацій ІЛ-6 та ІНФ- γ , що ми і спостерігали на 3-й післяопераційний день. У пацієнтів без ускладнень відсутній різкий підйом концентрації даного цитокіну.

Проаналізувавши концентрацію ФНП- β , ми не виявили достовірних змін у досліджуваних групах, що підтверджувалося відсутністю достовірності між ними.

При аналізі концентрації MCP-1 виявлено збільшення даного показника на 2-й післяопераційний день у хворих з розвиненими ускладненнями.

Певних закономірностей змін концентрації sICAM-1 не виявлено, що підтверджувалося відсутністю достовірності між досліджуваними групами. Зміна концентрації E-селектину виявилась найбільш інформативною. Було встановлено достовірні відмінності досліджуваних груп, причому достовірність відмічалась протягом усього періоду досліджен-

ня. Найціннішим є його прогностичні можливості ще в передопераційному періоді.

З використанням SERS2 проведено аналіз для виявлення прогностичної значущості оцінок концентрацій у різні періоди спостережень щодо розвитку ранніх післяопераційних гнійно-септичних ускладнень. В цей аналіз ми включили для порівняння оцінку розвитку ускладнень.

При аналізі частоти розвитку ускладнень у пацієнтів різного віку ($p=0,076$) та статі ($p=0,079$) достовірних відмінностей не виявлено.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена було встановлено, що рівні ІЛ-6 та E-селектину знаходяться в прямому взаємозв'язку з розвитком інфекційних ускладнень, а рівні ІЛ-4 та ІНФ- γ – у зворотній залежності. MCP-1 та sICAM-1 також знаходяться в прямій залежності, але достовірна кореляція визначається тільки на 3-тю–7-му добу. За даними аналізу, як прогностичні можна розглянути такі показники в передопераційному періоді: ІНФ- γ , ІЛ-4 та E-селектин.

У передопераційний день виявлено, що ускладнення розвивалися при концентраціях ІНФ- $\gamma < 9,1$ пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 70 %), у 1-й післяопераційний день – при вмісті ІНФ- $\gamma < 6,9$ пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 78 %), на 3-й

Таблиця 2. Кореляційний аналіз цитокінів та молекул адгезії по Спірмену у хворих після оперативних втручань

Показник	До втручання	Після операції, доба			
		1-ша	2-га	3-тя	7-ма
ІНФ- γ	-0,520 $p=0,001$	-0,733 $p=0,001$	-0,318 $p=0,022$	-0,678 $p=0,001$	-0,279 $p=0,031$
ІЛ-4	-0,437 $p=0,001$	-0,339 $p=0,014$	-0,652 $p=0,001$	-0,379 $p=0,022$	-0,655 $p=0,001$
ІЛ-6	0,287 $p=0,021$	0,668 $p=0,001$	0,717 $p=0,001$	0,876 $p=0,001$	0,337 $p=0,011$
ІЛ-10	-0,288 $p=0,021$	0,000 $p=1,000$	0,000 $p=1,000$	-0,218 $p=0,230$	-0,247 $p=0,057$
ФНП- β	0,041 $p=0,748$	0,356 $p=0,010$	0,070 $p=0,700$	0,260 $p=0,126$	0,155 $p=0,236$
MCP-1	0,342 $p=0,006$	0,045 $p=0,754$	0,017 $p=0,359$	0,570 $p=0,003$	0,716 $p=0,001$
E-селектин	0,533 $p=0,001$	0,267 $p=0,055$	0,494 $p=0,001$	0,520 $p=0,001$	0,866 $p=0,001$
SERS2	0,232 $p=0,078$	0,326 $p=0,135$	0,263 $p=0,082$	0,351 $p=0,042$	0,354 $p=0,072$

післяопераційний день – при концентрації ІНФ- γ < 5,2 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 80 %). Таким чином, особливістю пацієнтів після операцій з приводу раку шлунка або стравоходу є розвиток ускладнень на тлі низьких концентрацій ІНФ- γ .

У передопераційний день виявлено, що ускладнення розвивалися при концентраціях ІЛ-4 < 10,5 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 20 %), на 2-й післяопераційний день – при концентраціях ІЛ-4 < 3,1 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 71 %), на 7-й післяопераційний день – при рівні ІЛ-4 < 3,5 пг/мл (чутливість – 85 %, специфічність – 75 %).

Встановлено, що у 1-й післяопераційний день ускладнення розвивалися при концентраціях ІЛ-6 > 41 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 92 %), на 2-й післяопераційний день – при вмісті ІЛ-6 > 26,1 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 72 %), на 3-й післяопераційний день – при концентрації ІЛ-6 > 24,8 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 70 %).

Виявлено, що ускладнення розвивалися при концентрації Е-селектину у передопераційний день > 40 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 50 %), на 2-й післяопераційний день – > 72,2 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 71 %), на 3-й післяопераційний день – > 88,1 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 80 %), на 7-й післяопераційний день – > 81,7 пг/мл (чутливість – 100 %, специфічність – 88 %). Отже, оцінювання концентрацій ІНФ- γ та Е-селектину вже в передопераційному періоді допомагає виявити пацієнтів, що входять до групи ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень.

Визначено концентрації ІНФ- γ , ІЛ-4, ІЛ-6 та Е-селектину, які вже на 1-шу–3-тю доби є прогностично достовірними при діагностиці розвитку гнійно-септичних ускладнень. Найбільш достовірними є зміни концентрацій ІЛ-6 та Е-селектину.

Високі концентрації ІНФ- γ в післяопераційному періоді, які перевищують передопераційні показники в 10 разів, є прогностичними в діагностиці розвитку гнійно-септичних ускладнень, зокрема таких як неспроможність швів стравохідних анастомозів на доклінічній фазі розвитку. Показник фагоцитарної активності гранулоцитарних нейтро-

філів є критерієм ступеня мікробної контамінації, а активність первинної бар'єрної функції гуморальної ланки за активністю комплекменту дозволяє оцінити резерви загальної первинної резистентності у пацієнтів із виявленою неспроможністю швів стравохідних анастомозів.

Ефективність фагоцитозу оцінювали за індексом його завершеності і за активацією лізосомальних ферментів у тесті НСТ.

У всіх хворих із виявленою неспроможністю швів стравохідних анастомозів виявлено порушення фагоцитарної функції нейтрофілів внаслідок порушення оксидазної реакції, пов'язаної з НАДФ·Н, що призводить до неспроможності фагоцитозу у зв'язку з дефектом функції ендцитозу та інгібування лізосомальних ферментів нейтрофілів.

Індекс завершеності фагоцитозу був знижений у пацієнтів досліджуваних груп у середньому на 18 % порівняно з референтними значеннями, що вказує на недостатність перетравлюючої функції нейтрофільних гранулоцитів.

Про окислювально-відновлювальний потенціал нейтрофільних гранулоцитів робили висновок за ферментативною активністю в НСТ-тесті. Виявлено достовірне зниження середнього цитохімічного коефіцієнта у спонтанному НСТ-тесті, максимально в основній групі – на 40 % через зниження окисно-відновної активності ферментів. Індекс стимуляції в основній групі, навпаки, був вище, ніж у групі порівняння, на 37 %, що свідчить про активацію НАДФ·Н-оксидазної системи фагоцитів у порівнянні з такою у хворих групи порівняння. Встановлено зниження відносної кількості найбільш функціонально значущою субпопуляції CD3⁺ загальних Т-лімфоцитів на 10 % відносно рівня референтних величин.

Відносні величини, що характеризують експресію диференційних маркерів CD на Т-хелперній (CD4⁺) та Т-кілерній (CD8⁺) субпопуляціях Т-лімфоцитів, були знижені в середньому в 1,5 разу. Виявлено зниження CD8⁺ цитотоксичних Т-лімфоцитів-кілерів у пацієнтів основної групи. У пацієнтів із неспроможністю швів стравохідних анастомозів виявили пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів, яке характеризувалось зниженням індексу завершеності фагоцитозу та індексу стимуляції, що вка-

зує на недостатність бар'єрної функції у цих пацієнтів. Виявлено передумови розвитку імунодефіцитного стану у обстежених пацієнтів із неспроможністю швів стравохідних анастомозів, на що вказує зниження експресії диференційних маркерів CD на Т-хелперній (CD4⁺) та Т-кілерній (CD8⁺) субпопуляціях Т-лімфоцитів.

У всіх пацієнтів із неспроможністю швів стравохідних анастомозів на тлі наростання ступеня ендогенної інтоксикації, що супроводжується підвищенням рівня циркулюючих імунних комплексів, виявлено збільшення рівня аутоімунних антитіл, які чинять лімфоцитотоксичну дію, очевидно, за рахунок процесів, які активізують репараційні механізми.

Список літератури

1. Гусак І. В. Комплексне лікування абдомінального сепсису (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.03. «Хірургія» / І. В. Гусак. – Дніпропетровськ, 2005. – 41 с.
2. Бойко В. В. Применение антибактериальной терапии при тяжелых интраабдоминальных инфекциях / В. В. Бойко, Ю. В. Иванова // Клінічна хірургія. – 2011. – № 9. – С. 43–46.
3. Островський В. К. Лейкоцитарні індекси в діагностиці гнійних і запальних захворювань і у визначенні тяжкості гнійної інтоксикації / В. К. Островський, Р. Р. Алімов, А. В. Мащенко // Вісник хірургії. – 2003. – Т. 162, № 6. – С. 102–104.
4. Прогнозування післяопераційних ускладнень методом визначення індексу пошкодження системи нейтрофільних гранулоцитів крові / І. В. Гомоляко, К. П. Тумасова, Н. Є. Клочкова [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2014. – № 1. – С. 85–88.
5. Махнев А. В. Динамика иммунного ответа и тяжести интоксикации у больных перитонитом при открытом и закрытом ведении брюшной полости / А. В. Махнев, Э. А. Кашуба, В. Т. Егиазарян // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 1990. – № 11. – С. 40–43.
6. Понякина И. Д. Активация апоптоза нейтрофилов периферической крови как показатель аутоинтоксикации организма / И. Д. Понякина // Клин. лабораторная диагностика. – 2003. – № 7. – С. 19–21.
7. Atabek U. Safety of teaching laparoscopic cholecystectomy to surgical residents / U. Atabek, R. S. Camishion, D. Villanueva // Am. Surg. – 2013. – V. 62, № 4. – P. 270–273.
8. Індекс пошкодження системи нейтрофілів як фактор прогнозу хірургічних ускладнень / І. В. Гомоляко, К. П. Тумасова, Н. Є. Клочкова [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2013. – № 4 (додаток). – С. 11–12.
9. Бездетко Н. В. Клинико-экономический анализ антибактериальной терапии острого перитонита / Н. В. Бездетко, Я. С. Березницкий // Клінічна хірургія. – 2011. – № 8. – С. 39–45.
10. Методы диагностики и прогнозирование ранних послеоперационных внутрибрюшных осложнений / В. К. Гринь, О. И. Миминошвили, С. В. Ярошак [и др.] // Клінічна хірургія. – 2013. – № 4 (додаток). – С. 16.
11. CAPD peritonitis caused by co-infection with *Cellulosimicrobium cellulans* (*Oerskovia xanthineolytica*) and *Enterobacter cloacae*: a case report and literature review / J. Sug Kim, T. Won Lee, C. Gyoо Ihm [et al.] // Intern Med. – 2015. – № 6. – P. 627–630.
12. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов – СПб. : Диалект, 2006. – 304 с.
13. Increased expression of toll-like receptor-2 and -4 on leukocytes from patients with sepsis / L. Harter, L. Mica, R. Stocker [et al.] // Shock. – 2014. – V. 22 (5). – P. 403–409.

В.В. Бойко, С.Ю. Битяк, С.А. Савви, В.Н. Лыхман, В.Г. Грома

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**

Исследованы закономерность выброса в системный кровоток цитокинов и молекул адгезии у больных, оперированных по поводу рака желудка и пищевода, и изменения иммунного статуса у больных с несостоятельностью швов пищеводных анастомозов, что позволило в дооперационном периоде выявить пациентов, которые входят в группу риска развития гнойно-септических осложнений.

Ключевые слова: *гнойно-септические осложнения, несостоятельность швов пищеводных анастомозов, цитокины, иммунный статус.*

V.V. Boiko, S.Yu. Bityak, S.O. Savvi, V.M. Lykhman, V.G. Groma

**PROGNOSTICATION OF DEVELOPMENT OF FESTERING-SEPTIC COMPLICATIONS FOR PATIENTS
IN A POSTOPERATIVE PERIOD**

Comformity to law of the troop landing in the system blood stream of cytokines and moleculares of adhesion for the patients operated concerning the chasse of stomach of both gullet and change of immune status for patients with insolvency of guy-sutures of oesophageal anastomoses have been investigated. It allowed in the preoperated period to educe patients that is included in a high-risk of development of festering-septic complications group.

Keywords: *fustering-septic complications, insolvency of guy-sutures of oesophageal anastomoses, cytokines, immune status.*

Поступила 05.12.16