

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. М.І.ПИРОГОВА

Прихідько Роман Анатолійович

УДК 617.55-002.1/.3-089.168-071-07:612.017.11

КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ
КОМПОНЕНТІВ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ
(TLR–2,4) В РОЗВИТКУ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ
У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

14.01.03 – хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вищому державному навчальному закладі України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м.Полтава).

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор

Шейко Володимир Дмитрович,

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія»
МОЗ України (м.Полтава), завідувач кафедри хірургії №2

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор

Желіба Микола Дмитрович,

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
МОЗ України (м.Вінниця), завідувач кафедри загальної хірургії з
доглядом за хворими

доктор медичних наук, професор

Сипливий Василь Олексійович,

Харківський національний медичний університет МОЗ України
(м.Харків), завідувач кафедри загальної хірургії №2

Захист відбудеться «___» _____ 2016 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої Вченої ради Д **05.600.01** при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова за адресою: 21018, м.Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова МОЗ України (м.Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «___» _____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої Вченої ради,
д.мед.н., професор

С.Д.Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на удосконалення методів хірургічного лікування захворювань органів черевної порожнини, питання діагностики і вибору раціонального методу профілактики та лікування гнійно-запальних ускладнень (ГЗУ) у хворих із гострою інтраабдомінальною патологією (ГІАП) є актуальними і остаточно не вирішеними [Г.С. Григорьев, 2010; П.Я. Сандаков, 2014; А.В. Nathens, 2004].

На сьогодні добре відомі збудники, що викликають ГЗУ при ГІАП, як правило це сапрофітні мікроорганізми, представники госпітальної та нормальної мікрофлори здорової людини, які проявляють свою патогенність тільки при зміні імунологічної реактивності. Тому головну роль у боротьбі з умовно патогенними мікробами відіграють фактори вродженого імунітету [В.В. Бойко, 2012; М. З. Саидов, 2008; А.G. Testro et al., 2010; W.C.Tang, 2004].

У науковій літературі зустрічається багато повідомлень про стан системи імунітету при ГІАП, але, як правило, вони носять суперечливий характер [Л. В. Ковальчук и др., 2008; Т. Umemura et al., 2009; R. Stocker, 2000; I. Sabroe et al., 2008].

Результати окремих досліджень імунних параметрів у хворих із ГІАП вказують на різний ступінь відхилень у системі імунітету, що визначають перебіг захворювань, сприяють підтримці запального процесу та зниженню ефективності репаративних процесів [Л. В. Ковальчук и др., 2008; К. Kanetake et al., 2009; J. Xiong et al., 2012].

У інших повідомленнях вказується на порушення в імунній системі при ГІАП як однієї з головних причин розвитку деструктивних форм захворювання і розвитку гнійно-септичних ускладнень після операцій на органах черевної порожнини [О. А. Ганковская, 2010; R.G. Holzheimer, 2003; Y. Takagi et al., 2009; D.J.Westerloo et al., 2012].

В останній час при інтерпретації імунопатогенезу ГІАП застосовують сучасні уявлення про роль механізмів вродженого імунітету, а саме про роль експресії Toll-подібних рецепторів (TLR) і значення цих процесів в індукції антиген (АГ)-специфічної імунної відповіді на можливі, патогенетично значимі, інфекційні агенти.

TLR є важливим компонентом системи вродженого імунітету. Вони є сигнальними образрозпізнавальними рецепторами та приймають участь у розпізнаванні консервативних молекулярних структур мікроорганізмів, характерних для великих груп інфекційних агентів (pathogen-associated microbial patterns – PAMP), відіграють вирішальну роль у ранньому захисті організму від патогенів [R.G. Holzheimer, 2003; Y. Takagi et al, 2009; D.J.Westerloo et al., 2012]. Особливість функціонування сімейства TLR полягає у тому, що незалежно від природи інфекційного збудника і типу рецептора, сигнальний шлях, у кінцевому результаті, призводить до індукції генів, які здійснюють ініціювання загальних механізмів захисту від різних мікробів і в подальшому, направляють розвиток адаптивної імунної відповіді [С.В. Должковий, 2012; Y. Takagi et al., 2009; V. Ramani, 2015; D.J.Westerloo et al., 2012].

TLR широко представлені на клітинах різного типу: від клітин вродженого

імунітету (дендритні клітини, нейтрофіли, моноцити, макрофаги) до ендотеліальних, епітеліальних, кардіоміоцитів, гепатоцитів та ін. Згідно з літературними даними у хворих із бактеріальними та вірусними інфекціями експресія TLR-2, TLR-4 і корецепторних молекул на лейкоцитах периферичної крові (моноцитах, дендритних клітинах, нейтрофілах тощо) зростає [R.G. Holzheimer, 2003; R. Hoque et al., 2012; K. Zarembler, 2013].

Таким чином, роль регуляторних компонентів вродженого імунітету, а саме TLR2 та TLR4, у розвитку ГЗУ при даній патології залишається невизначеною і потребує детального вивчення. Саме тому, дослідження рівня експресії TLR2 та TLR4 на мононуклеарних клітинах периферичної крові є актуальним і зробить свій вклад у розвиток клінічної картини ГЗУ у хворих із ГІАП, що дозволить прогнозувати ризик розвитку та перебіг даних ускладнень; проводити пошук нових методів лікування хворих.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно плану науково-дослідних робіт ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м.Полтава) МОЗ України і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 «Прогнозування та профілактика ускладнень при гострій абдомінальній хірургічній патології» № держреєстрації 0111U006299.

Мета дослідження: Покращити результати хірургічного лікування хворих із гострою інтраабдомінальною патологією за рахунок розробки способу прогнозування та профілактики гнійно-запальних ускладнень шляхом корекції регуляторних компонентів (TLR-2, 4) вродженого імунітету.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз перебігу післяопераційного періоду у пацієнтів, прооперованих з приводу гострої інтраабдомінальної патології та визначити фактори, які сприяють розвитку гнійно-запальних ускладнень.

2. Визначити інформативність загальноклінічних показників для прогнозування післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів з гострою інтраабдомінальною патологією.

3. Оцінити прогностичну інформативність визначення експресії TLR-2,4 на мононуклеарних клітинах крові хворих з гострою інтраабдомінальною патологією та розробити спосіб прогнозування розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень.

4. Розробити, визначити ефективність та впровадити в практику алгоритм профілактики в залежності від ступеня ризику розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів з гострою інтраабдомінальною патологією.

Об'єкт дослідження: післяопераційні гнійно-запальні ускладнення у пацієнтів оперованих з приводу гострої інтраабдомінальної патології.

Предмет дослідження: Визначення прогностичної цінності експресії TLR-2, 4 на мононуклеарних клітинах крові хворих з гострою інтраабдомінальною патологією, комплексне вивчення клінічних, функціональних та метаболічних показників основних систем життєзабезпечення, прогнозування та профілактика розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у цих пацієнтів.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, мікробіологічні, статистичні.

Наукова новизна. Визначено критерії високого ризику виникнення ГЗУ які отримані за рахунок дослідження експресії TLR з приводу ГАП.

Доведено доцільність визначення експресії TLR-4 та динаміку цих даних на моноклеарних клітинах крові при гострій інтраабдомінальній патології та їх прогностичну цінність у розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень, у першу добу після первинного оперативного втручання з приводу ГАП, та з переоцінкою на четверту добу.

Уточнено наукові дані, щодо доцільності моніторингу кількості ознак SIRS для прогнозування виникнення ГЗУ при гострій інтраабдомінальній патології.

Вперше розроблено спосіб прогнозування післяопераційних гнійно-запальних ускладнень при ГАП на основі визначення експресії TLR-4 на моноклеарних клітинах крові цих пацієнтів (Патент України на корисну модель №104039).

Вперше розроблено алгоритм профілактичних заходів на основі ступеню ризику розвитку пацієнтів з гострою інтраабдомінальною патологією.

Практичне значення одержаних результатів. Доведено, що визначення експресії TLR-4 на моноклеарних клітинах крові хворих із гострою інтраабдомінальною патологією дозволяє на ранніх етапах прогнозувати ступінь ризику розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень (Патент України на корисну модель №104039).

Впроваджено профілактичні заходи, які розроблені на основі прогностичної значимості експресії TLR-4 на моноклеарних клітинах крові та визначення ступеню ризику розвитку післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів з гострою інтраабдомінальною патологією.

Дослідження рівня експресії гена TLR-4 моноклеарними клітинами периферійної крові після стимуляції лігандом у першу добу після первинного оперативного втручання з приводу ГАП, та з переоцінкою на четверту добу дозволяє прогнозувати ризик виникнення ГЗУ у хворих.

Основні положення дисертаційної роботи впроваджені в практику роботи хірургічних відділень міських клінічних лікарень №1, №2, центральної районної лікарні м.Полтава, Полтавської обласної клінічної лікарні ім.М.В.Скляфосовського. Матеріали роботи використовуються у навчальному процесі на кафедрах хірургії №1, 2, 3 та загальної хірургії ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м.Полтава) МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем проведено аналіз літературних та наукових джерел та проведено патентно-інформаційний пошук. Мета й завдання дослідження, методи та структура дисертації розроблені автором разом із керівником. Автор брав безпосередню участь в обстеженні та оперативному лікуванні більшості пацієнтів проспективної групи. Здобувач опрацював та впровадив у клінічну практику методи прогнозування та профілактики післяопераційних ГЗУ. Здобувачем самостійно виконано первинний аналіз, систематизація статистичного аналізу даних, а також узагальнення результатів

клінічних спостережень, сформульовано висновки. Результати досліджень опубліковано автором самостійно та у співавторстві.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладені на засіданні Наукових товариств хірургів м.Полтави та Полтавської області (2012, 2013, 2014 роки), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання невідкладної хірургії» (Харків, 2013, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції «VII Скліфосовські читання» (Полтава, 2013).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 5 наукових статей у фахових виданнях України (1 – у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз), отримано 1 патент України на корисну модель.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури нараховує 291 джерело: з них 180 українсько- та російськомовних, 111 іноземних. Дисертація викладена на 138 листах машинного тексту, проілюстрована 28 таблицями, 4 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження.

За основу дисертаційної роботи взято порівняльний аналіз безпосередніх результатів лікування 210 пацієнтів, прооперованих з приводу ГІАП, які перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В.Скліфосовського у 2005-2013 рр. В роботі виконано двоетапний про- та ретроспективний аналіз лікування вище вказаних хворих.

Критеріями включення до дослідження були: хворі з ГІАП, яка ускладнилася деструкцією органу та розвитком перитоніту, і потребувала в ургентному порядку ліквідації джерела перитоніту та санації черевної порожнини; вік пацієнтів від 18 років.

Критерії не включення: постраждали з травмами; термінальний стан хворих при надходженні до стаціонару; гострий панкреатит (панкреонекроз); тотальна мезентеріальна тромбоемболія; перфоративні злоякісні пухлини з віддаленими метастазами; СНІД; хвороби крові; психічні захворювання; вагітність.

Критерії виключення: хворі, у яких внаслідок декомпенсації тяжких супутніх захворювань та розвитку тяжкої поліорганної недостатності смерть настала у найближчому післяопераційному періоді (перші 1-3 доби); відмова пацієнта та його родичів від участі у дослідженні.

Хворі основної групи та групи порівняння за статтю та віком, за етіологічним чинником основного захворювання, за причинами, які призвели до ГЗУ, за тяжкістю стану, який оцінювався за допомогою шкали APACHE II, за показниками МПІ були порівняні. Середній вік пацієнтів становив $47,3 \pm 1,31$ років у основній групі та $53 \pm 0,97$ років у групі порівняння, що свідчить про порівнянність досліджуваних груп за віковою характеристикою ($p > 0,05$).

У структурі захворювань, які призвели до виникнення ГІАП найбільшу кількість склали хворі з гострим деструктивним апендицитом – 62 (29,5%) хворих, та гострим деструктивним холециститом – 58 (27,6%). Також значною кількістю представлені такі патології, як перфорації виразок шлунку та ДПК та сегментарний інфаркт кишечника – 25 (11,9%) та 24 (22,4%) відповідно. В меншій кількості в дослідженні взяли участь хворі з перфораціями тонкої та товстої кишок і защемленими грижами передньої черевної стінки – по 8 (3,8%) хворих.

Термін розвитку перитоніту варіював від 1,5 години до 3 діб від початку захворювання.

Під час першого етапу було проведене клінічне дослідження з метою визначення основних прогностичних критеріїв розвитку ГЗУ, після оперативного лікування з приводу ГІАП, та розробки способу раннього прогнозування даних ускладнень. У зв'язку з чим проаналізовано результати лікування 150 (71,4%) хворих із ГІАП, які лікувалися за традиційними тактичними підходами, та склали групу порівняння. При цьому пацієнтів розділено на дві підгрупи. Перша підгрупа – 73 (34,7%) пацієнтів, серед яких проведено ретроспективний аналіз з метою вивчення основних прогностичних критеріїв розвитку ГЗУ. Друга підгрупа – 77 (36,7%) пацієнтів, серед яких проведено проспективний аналіз з метою прогнозування розвитку ГЗУ у післяопераційному періоді шляхом дослідження рівня експресії генів Toll-подібного рецептора 4 (TLR-4) та Toll-подібного рецептора 2 (TLR-2). З метою визначення закономірностей розвитку ГЗУ порівнювали перебіг післяопераційного періоду, клінічні, лабораторні та інструментальні параметри у хворих із ГЗУ та без них. Хворі першої та другої підгруп за статтю, віком, етіологічним чинником основного захворювання, причинами, які призвели до ГЗУ, тяжкістю стану, який оцінювався за допомогою шкали APACHE II та методами лікування ГІАП були порівнювані.

Під час другого етапу дослідження проведений аналіз лікування 60 (28,6%) хворих із середнім та високим ризиком розвитку післяопераційних ГЗУ, для профілактики яких було застосовано розроблену нами схему (основна група). Результати лікування порівняно із 150 (71,4%) хворими, які лікувалися за традиційними тактичними підходами. Усіх хворих із ГІАП в стаціонарі у повному обсязі обстежено клінічно, лабораторно та інструментально (згідно діючих протоколів).

В указаний період у хворих визначали параметри основних систем життєзабезпечення [А. М. Светухин, 2002]. Суб'єктивно відмічали наявність нудоти, блювання, болю в черевній порожнині. Тяжкість стану хворих у післяопераційному періоді визначали за APACHE II у три періоди, що дало змогу порівняти динаміку зміни загального стану – при госпіталізації, на 3-4 добу післяопераційного періоду та при виписці зі стаціонару (або смерті хворого) [N. Demmel, 2000; W. Knaus, 1985; W. Knaus, 1991]. Тяжкість інфекційно-запального процесу в черевній порожнині визначали інтраопераційно під час першого оперативного втручання за МПІ [J.J.Lim, 2014]. Проводили термометрію 2 рази на добу [Н.Н. Волобуев и др., 2006; А.П.Радзиховский, 1997; В.С.Савельев, 2006].

Стан гемодинаміки визначався за даними показників ЧСС, характеристиками пульсу, САТ, ДАТ та Сер АТ. Сер АТ визначали за формулою $\text{Сер АТ} = \text{ДАТ} + ([\text{САТ} - \text{ДАТ}] / 3)$ [Н.Н. Волобуев и др., 2006; В.С. Савельев, 2004].

Також визначали центральний венозний тиск. Проводили електрокардіографію.

Стан системи дихання визначали за частотою дихальних рухів, фізикальними даними, насиченням крові киснем (SaO_2), фракційною концентрацією кисню в дихальній суміші (FiO_2), та співвідношення $\text{SaO}_2 / \text{FiO}_2$. Значення SaO_2 визначали пульсоксиметром «Ohmeda», FiO_2 – приймали за 0,21 при диханні атмосферним повітрям; 0,3 – киснем через носові катетери або інгаляційну маску; 0,5-0,7-1,0 – при заданому режимі апарату ШВЛ [Л.В.Беркало та ін., 2003; В.С.Савельев, 2006].

Контролювали наявність перитоніальних симптомів та аускультативно – перистальтику [В.С. Савельев, 2004].

За показаннями в індивідуально необхідному об'ємі були виконані інструментальні дослідження: оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, УЗД черевної порожнини, комп'ютерна томографія черевної порожнини, лапароцентез та лапароскопія.

У всіх хворих досліджували параметри загальноклінічних лабораторних та біохімічних досліджень. Загальну кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит, швидкість осідання еритроцитів, вміст глюкози визначали уніфікованими методами [Л.В.Беркало та ін., 2003; В.С. Савельев, 2004].

Біохімічні показники крові (вміст загального білка, креатиніну, сечовини, залишкового азоту, тимолової проби, холестерину, α -амілази крові, білірубіну та його фракцій, активність амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) та коагулограму (протромбіновий індекс, фібриноген, час рекальцифікації плазми, толерантність плазми до гепарину, час згортання крові за Лі-Уайтом) визначали за уніфікованими методами дослідження [Л.В. Беркало та ін., 2003; А.А.Ольшанецкий и др., 1996].

З метою прогнозування розвитку ГЗУ у післяопераційному періоді було проведено дослідження рівня експресії генів Toll-подібного рецептора 4 (TLR-4) та Toll-подібного рецептора 2 (TLR-2) методом Real-time PCR у пацієнтів із ГІАП у різні терміни післяопераційного періоду [М. З. Саидов, 2008; Н. К. Gao et al., 2007; V. Ramani, 2015].

Для визначення рівня експресії генів TLR4 та TLR2 проводили виділення загальної РНК із суспензії мононуклеарів периферійної крові до стимуляції та через 24 години після стимуляції ЛПС для гену TLR4 та зимозаном для гену TLR-2 за допомогою комплексу реагентів «РИБО-золь-В» (AmpliSens, Росія). Для отримання кДНК в реакції оберненої транскрипції використовували праймер оліго(dT)₁₈ та обернену транскриптазу M-MuLV (SibEnzyme, Росія). Аналізували експресію генів TLR-4 та TLR-2 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу з використанням детектувального ампліфікатора ДТ-322 («ДНК-Технологія», Росія) в присутності барвника SYBR Green I, шляхом відносного кількісного аналізу. Для ПЛР використовували праймери (SibEnzyme, Росія).

В якості референтного гену використовували ген β -актину. Для аналізу даних застосовували відносний Ct метод з розрахунком за формулою: $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [Н.С. Лапач, 2004; Л.В.Беркало та ін., 2003; М. З. Саидов, 2008; Н. К. Gao et al., 2007].

Мікробіологічні дослідження проводили, вивчаючи мікрофлору перитоніального ексудату та гною при нагноєнні післяопераційної рани, ідентифікацією збудника та визначення чутливості його до антибактеріальних засобів, згідно наказу МОЗ СРСР № 535 від 22 квітня 1985 року.

Результати дослідження по групах фіксувалися у звітних електронних таблицях з послідуочим багаторівневим статистичним аналізом даних, який проводився у відповідності з вимогами до аналізу медичних даних. Усі дані, отримані в ході обстеження й лікування пацієнтів заносилися для створення матриці даних у програму Microsoft Office Excel 2010. Статистична обробка результатів проводилася з використанням лінійного регресійного, кореляційного аналізів. Кількісні показники, які були отримані під час проведених досліджень, обчислювалися методами варіаційної статистики з визначенням середньої величини (M), середньої похибки (m), критерію Ст'юдента (t) та показника вірогідності (p), при порівнянні невеликих груп ($n < 35$) використовували непараметричний аналог критерію Ст'юдента – U-критерій Манна-Уїтні. Обробка отриманих даних виконувалася із застосуванням пакету програм Statistica for Windows v.8 та Microsoft Office Excel 2010 на базі MS Windows 7 на персональному комп'ютері IBM Pentium 4. Достовірність різниці величин вважалася при $p < 0,05$ за критерієм Ст'юдента. Висновки базувалися лише на статистично достовірній різниці даних. Текстовий набір та обробка графіки проводилася з використанням програми Microsoft Office Word 2010.

Результати досліджень. Під час першого етапу було проведене клінічне дослідження з метою визначення основних прогностичних критеріїв розвитку ГЗУ, після оперативного лікування з приводу ГІАП, та розробки способу раннього прогнозування даних ускладнень. У зв'язку з чим проаналізовано результати лікування 150 (71,4%) хворих із ГІАП, які лікувалися за традиційними тактичними підходами, та склали групу порівняння. При цьому пацієнтів розділено на дві підгрупи. Перша підгрупа – 73 (34,7%) пацієнтів, серед яких проведено ретроспективний аналіз з метою вивчення основних прогностичних критеріїв розвитку ГЗУ. Друга підгрупа – 77 (36,7%) пацієнтів, серед яких проведено проспективний аналіз з метою прогнозування розвитку ГЗУ у післяопераційному періоді шляхом дослідження рівня експресії генів Toll-подібного рецептора 4 (TLR-4) та Toll-подібного рецептора 2 (TLR-2). З метою визначення закономірностей розвитку ГЗУ порівнювали перебіг післяопераційного періоду, клінічні, лабораторні та інструментальні параметри у хворих із ГЗУ та без них.

Під час другого етапу дослідження проведений аналіз лікування 60 (28,6%) хворих із середнім та високим ризиком розвитку післяопераційних ГЗУ, для профілактики яких було застосовано розроблену нами схему (основна група). Результати лікування порівняно із 150 (71,4%) хворими, які лікувалися за традиційними тактичними підходами (група порівняння).

У 145 (69%) хворих при госпіталізації була виявлена супутня патологія, яка прямо пропорційно корелювала з віком, та суттєво впливала на перебіг післяопераційного періоду ($p > 0,05$). Потрібно звернути увагу, що у 108 (51,4%) хворих було виявлено 2 і більше супутніх захворювання.

Загалом у пацієнтів обох груп післяопераційні ГЗУ розвилися у 108 (51,4%) спостереженнях, основними їх проявами були інфільтрат і нагноєння післяопераційної рани – 44 (40,7%) хворих, абсцеси черевної порожнини – 43 (39,8%) Значне місце серед причин ГЗУ посів розповсюджений післяопераційний перитоніт - 21 (19,5%) хворих.

У всіх 73 (100%) хворих, які були госпіталізовані до клініки (перша доба від початку захворювання) були симптоми SIRS, який був ініційований ГІАП.

У ранньому післяопераційному періоді (1 доба) у хворих першої підгрупи (з розвитком у післяопераційному періоді ГЗУ SIRS спостерігали у 35 (100%) випадках, у пацієнтів другої підгрупи (без розвитку у післяопераційному періоді ГЗУ) – у 38 (100%) випадках. Всі хворі на першу добу післяопераційного періоду мали симптоми SIRS, незважаючи на вчасно виконане оперативне втручання. У період 5 доби ознаки SIRS у пацієнтів першої підгрупи констатовано у 35 (100%) спостереженнях, у пацієнтів другої підгрупи симптомів SIRS не виявлено. Динаміка показників окремих складових SIRS в обох досліджуваних підгрупах відрізняється, це потребувало подальшого аналізу. Гіпертермію $> 38^{\circ}\text{C}$ під час надходження до стаціонару у хворих першої підгрупи виявлено у 35 (100%) хворих, другої підгрупи – 34 (89,5%). У ранній післяопераційний період (1 доба) гіпертермія $> 38^{\circ}\text{C}$ у хворих першої підгрупи спостерігалась у 35 (100%) випадках, другої підгрупи – у 35 (92,1%) ($p < 0,05$). Гіпертермію $> 38^{\circ}\text{C}$ у період 5 доби, у першої підгрупи виявили у 35 (100%), у хворих другої підгрупи не спостерігали ($p < 0,05$). Гіпотермія $< 36^{\circ}\text{C}$ не спостерігалась.

Визначення до первинної операції та моніторинг SIRS в динаміці післяопераційного періоду є орієнтовним критерієм, необхідним для встановлення вірогідності виникнення ГЗУ у хворих із ГІАП. Таким чином, відсутність позитивної динаміки або ріст кількості симптомів SIRS свідчить про несприятливий перебіг післяопераційного періоду у хворих, які були прооперовані з приводу ГІАП, та високий ризик виникнення ГЗУ.

Дослідження мікробіологічної структури ГІАП та ГЗУ було проведено у 73 хворих ретроспективної групи: 35 (47,9%) хворих склали першу підгрупу (з розвитком у післяопераційному періоді ГЗУ) і 38 (52,1%) хворих склали другу підгрупу (без розвитку у післяопераційному періоді ГЗУ). Дослідження мікрофлори проводили при первинній санації черевної порожнини з приводу ГІАП, а також при розвитку ГЗУ у хворих першої підгрупи під час лапаросанацій і ексудату при нагноєнні післяопераційної рани, та виділень із дренажів хворих другої підгрупи. При вивченні мікрофлори черевної порожнини у хворих із ГІАП встановлено значний поліморфізм збудників. Виявлено 12 мікроорганізмів: 5 граммпозитивних та 7 грамнегативних. У 49 (67,1%) випадках виявлено полімікробні асоціації 2 і більше патогенних збудників. В асоціації мікроорганізми були представлені двома, трьома та більше видами. З граммпозитивними мікроорганізмами найчастіше висівалися *E. coli* та *P. aeruginosa*.

Характер мікробіологічних досліджень свідчить, що за даними первинного посіву прогнозувати майбутній розвиток ГЗУ при ГІАП не представляється можливим, але характер трансформації мікрофлори у бік флори, притаманної

госпітальним штамам, у динаміці післяопераційного періоду дозволяє оптимізувати АБТ.

З метою прогнозування розвитку ГЗУ у хворих оперованих з приводу ГІАП проведено оцінку значимості параметрів, отриманих у групі порівняння. Для виявлення статистично достовірних критеріїв можливого розвитку ГЗУ порівняльному аналізу було піддано клінічні, лабораторні, інструментальні та інтегральні показники, які отримані безпосередньо перед виконанням первинного оперативного втручання, а також інтраопераційні дані при первинному оперативному втручанні.

Для діагностики ГЗУ було проаналізовано 61 анамнестичних, клінічних, лабораторних, інструментальних, інтраопераційних та інтегральних критеріїв (21 кількісних та 40 якісних). При статистичній обробці отриманих матеріалів з використанням критерію Хі-квадрат виконана оцінка достовірності різниці перерахованих параметрів у хворих перед первинною санацією та при розвитку ГЗУ у післяопераційному періоді. Із запланованих параметрів виділено 16 у яких виявлена достовірна відмінність ($p < 0,05$) значень у пацієнтів перед первинною санацією та при розвитку ГЗУ у післяопераційному періоді.

За результатами аналізу роботи було обрано 15 параметрів, які достовірно впливали на ризик необхідності повторного санаційного хірургічного втручання. Кожному з параметрів призначено свій ваговий коефіцієнт, який характеризує його вклад у ризик розвитку післяопераційному періоді ГЗУ та необхідності повторного хірургічного втручання. На основі проведеного аналізу визначені бальні еквіваленти, які відображали діапазони значень перерахованих параметрів з урахуванням ризику повторного оперативного втручання. Для зручності практичного використання отримані коефіцієнти переведено в цілі числа та ранжовані.

При підрахунку сумарних діагностичних коефіцієнтів були виділені три групи хворих із вірогідністю розвитку у післяопераційному періоді ГЗУ:

1. Σ Діагностичний коефіцієнт (<24 балів) – група хворих з низьким ризиком розвитку ГЗУ;
2. Σ Діагностичний коефіцієнт (24-44 балів) – група хворих із середнім ризиком розвитку ГЗУ;
3. Σ Діагностичний коефіцієнт (>44 балів) – група хворих із високим ризиком розвитку ГЗУ.

Спосіб дозволяє прогнозувати виникнення ГЗУ з точністю до 76,8%. Специфічність способу при ГІАП складає 89%.

Застосовуючи розроблений метод, є можливість прогнозувати вірогідність виникнення ГЗУ, заздалегідь вносити корективи до лікувальної тактики (вибір методу завершення первинного оперативного втручання), попереджаючи розвиток фатальних ускладнень.

Рівень експресії гена TLR-2 та TLR-4 до та після стимуляції лігандом визначали у 77 хворих проспективної підгрупи групи порівняння, серед них у 41 (53,2%) констатовано середній ризик виникнення ГЗУ, а у 36 (46,8%) – високий ризик. Проведене дослідження зв'язку між рівнем експресії гена TLR-4 та частотою

формування ГЗУ після хірургічного лікування ГІАП у хворих із середнім та високим ризиком виникнення ГЗУ.

Дослідження рівня експресії гена TLR-2 при середньому ступеню ризику показало, що у хворих, у яких на четверту добу розвинулись ГЗУ спостерігалось збільшення цього показника на 10%, але залишається статистично не достовірним, щоб використати його з метою прогнозування ГЗУ при ГІАП. При сприятливому перебігу післяопераційного періоду рівень експресії гена TLR-2 лишався на рівні здорових донорів.

У 32 (41,6%) хворих рівень експресії гена TLR-4 моноклеарними клітинами периферійної крові по відношенню до β -актину після стимуляції лігандом був вище 1,0. З них у 28 (87,5%) хворих початково був високий ризик ГЗУ, а у 4 (12,5%) – середній. У 45 (58,4%) рівень експресії гена TLR-4 моноклеарними клітинами периферійної крові по відношенню до β -актину після стимуляції лігандом був менше 1,0. При цьому у 8 (17,8%) хворих початково був високий ризик ГЗУ, а у 37 (82,2%) – середній. Серед пацієнтів проспективної підгрупи, у яких був високий ризик виникнення ГЗУ, рівень експресії гена TLR-4 моноклеарними клітинами периферійної крові по відношенню до β -актину після стимуляції лігандом був у 28 раз вище порівняно з таким у здорових донорів.

При цьому, рівень експресії гена TLR-4 моноклеарними клітинами периферійної крові по відношенню до β -актину після стимуляції лігандом у хворих із середнім ступенем ризику виникнення ГЗУ, суттєво не збільшувався порівняно з групою здорових донорів.

На четверту добу після первинної санації черевної порожнини у пацієнтів проспективної підгрупи, у яких на основі використаної нами прогностичної шкали, встановлено високий ступінь ризику; незважаючи на проведенне адекватне лікування, ГЗУ розвинулись у 32 (88,9%) хворих. При цьому лише у 4 (11,1%) пацієнтів ГЗУ не розвинулись.

Аналізуючи кількісні показники рівня експресії гена TLR-4 моноклеарними клітинами периферійної крові, слід відзначити, що в проспективній підгрупі пацієнтів із високим ризиком ГЗУ і у яких розвинулись ГЗУ відмічалось суттєве збільшення частоти експресії гена TLR-4 до 95% у порівнянні зі здоровими донорами. При цьому в підгрупі, де не розвинулись ГЗУ, частота рівня експресії гена TLR-4 лишалась на рівні групи донорів.

Дослідження рівня експресії гена TLR-4 при середньому ступеню ризику показало, що у хворих, у яких на четверту добу розвинулись ГЗУ спостерігалось збільшення цього показника до 95%. При сприятливому перебігу післяопераційного періоду рівень експресії гена TLR-4 лишався на рівні здорових донорів.

Виявлена позитивна кореляція між частотою підвищення рівня експресії гена TLR-4 моноклеарними клітинами периферійної крові після стимуляції лігандом та формування ГЗУ у пацієнтів з ГІАП ($r=0,86$).

Встановлено, що підвищений рівень експресії гена TLR-4 моноклеарними клітинами периферійної крові після стимуляції лігандом може свідчити про генетично детермінований високий ризик розвитку ГЗУ.

На основі прогностичних критеріїв розвитку післяопераційних ГЗУ та розробленого способу раннього прогнозування була досліджена основна група, яка склала 60 пацієнтів, що перебували на лікуванні у хірургічному відділенні ПОКЛ у 2013-2014 рр. В залежності від ступеню ризику розвитку ГЗУ пацієнти основної групи були розподілені на 3 підгрупи: I підгрупа пацієнтів з низьким ступенем ризику склала 19 (31,7%) пацієнтів, II підгрупа з середнім ризиком – 24 (40%) хворих, III підгрупа з високим ступенем ризику ГЗУ склала 17 (28,3%) пацієнтів.

У підгрупі з низьким ризиком ГЗУ (сумарний прогностичний бал склав < 24) застосовували типове ведення пацієнтів у післяопераційному періоді (таке ж, як і у пацієнтів групи порівняння) з використанням ескалаційної моделі антибактеріальної терапії згідно бактеріологічного паспорту відділення (цефалоспориної III генерації, або фторхінолони II генерації у стандартних дозах), інфузійної терапії в стандартному об'ємі, знеболюючих (наркотичні та ненаркотичні анальгетики за стандартною схемою), антикоагулянтної терапії (низькомолекулярні гепарини за стандартною схемою при середньому та високому ризику розвитку тромбоемболічних ускладнень), симптоматичної терапії направленої на корекцію супутньої патології згідно рекомендацій профільних фахівців.

При середньому ступені ризику ГЗУ при ГІАП у післяопераційному періоді до загальноприйнятої лікувальної схеми, яка була застосована у групі порівняння та підгрупі пацієнтів з низьким ризиком ГЗУ основної групи, з метою попередження розвитку післяопераційних ГЗУ у пацієнтів з середнім ступенем ризику для корекції системної запальної відповіді нами було застосовано препарат групи нестероїдних протизапальних засобів, які вводилися в/м 2 рази на добу 7 днів. Використання постійного контролю мікробіологічного «пейзажу» конкретного хірургічного стаціонару є обґрунтованим, так як визначає адекватність стартової АБТ, що дозволяє планувати і контролювати ефективність стратегії «циклічної ротації» режимів емпіричної антимікробної терапії. АБТ вводилась в/в протягом 5-7 днів в залежності від клінічної ситуації.

В післяопераційному періоді проводили контроль за клінічними, інструментальними та лабораторними ознаками розвитку ГЗУ, що включало такі ж параметри, як і у I підгрупі. А також в динаміці на 4-ту добу післяопераційного періоду проводили визначення зміни рівня експресії генів TLR-4, що дозволяло при збільшенні їх експресії > 1,0 констатувати зростання ступеню ризику розвитку ГЗУ, та перевести цих пацієнтів у підгрупу високого ризику з відповідною зміною подальшої профілактичної схеми.

Також з метою раннього виявлення ГЗУ застосовували УЗД в динаміці. У підгрупі пацієнтів з середнім ризиком розвитку ГЗУ УЗД черевної порожнини та зони післяопераційної рани проводили на 3, 5 та 7 добу післяопераційного періоду з метою виявлення патологічних рідинних скупчень та запального інфільтрату.

У пацієнтів підгрупи з середнім ступенем ризику розвитку післяопераційних ГЗУ їх виникнення було констатовано у 10% випадках: з них наявні нагноєння післяопераційної рани після лапароскопічної холецистектомії з приводу гострого деструктивного холециститу з конверсією у відкритий доступ; та нагноєння післяопераційної рани з підшкірною евітерацією у пацієнтки оперованої з приводу

сегментарного інфаркту кишечника. Це потребувало відповідних додаткових лікувальних заходів в об'ємі розкриття, санації розчинами антисептиків та дренивання нагноєної рани з подальшим місцевим лікуванням і корекцією антибактеріальної терапії згідно результатів бактеріологічного дослідження при первинному оперативному втручанні; розвиток післяопераційного перитоніту після операцій з приводу перфорації товстої кишки та незлукової кишкової непрохідності, що потребувало проведення релапаротомії та усунення причини його розвитку; також розвиток абсцесів черевної порожнини після оперативних втручань з приводу гострого деструктивного холециститу та первинної санації абсцесу черевної порожнини, для ліквідації даного ускладнення в 1 випадку виконане дренивання та санація порожнини абсцесу під контролем УЗД, в іншому – релапаротомія. В цій підгрупі констатовано 1 (1,7%) летальний випадок після розвитку ГЗУ у вигляді післяопераційного перитоніту. Розвиток даних ГЗУ дещо подовжив терміни перебування цих хворих в стаціонарі який склав у середньому $10,3 \pm 0,61$ доби.

Високий ступінь ризику ГЗУ (\sum ДК >44) констатовано у 28 (65,1%) спостережень. Середній вік пацієнтів у цій підгрупі збільшився у порівнянні з I та II підгрупами та склав $62,6 \pm 1,7$ років, зросла також і тривалість захворювання до госпіталізації – $39,8 \pm 1,5$ год. Тяжкість загального стану пацієнтів за шкалою APACHE II при госпіталізації склала $16,1 \pm 0,82$ балів. Супутня патологія була констатована у 15 (88,2%) пацієнтів, та мала, як хронічний так і гострий характер, в її структурі переважали захворювання серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту.

Зважаючи на високий ризик розвитку ГЗУ, встановлений на основі розробленого способу прогнозування в післяопераційному періоді до загальноприйнятої лікувальної схеми додатково застосовували препарат групи НПЗЗ за такою ж схемою, як у пацієнтів II підгрупи. АБТ в цій підгрупі проводилася за деескалаційним принципом та включала призначення антибіотиків резерву. Пацієнтам цієї підгрупи в динаміці на 4-ту добу післяопераційного періоду проводили визначення зміни рівня експресії генів TLR-4, що дозволяло при значенні їх експресії > 1,0 констатувати зростання ризику розвитку ГЗУ, та проводити корекцію антибактеріальної терапії згідно до отриманих результатів бактеріологічного посіву з визначенням чутливості мікрофлори до антибіотиків.

З метою раннього виявлення осередку ГЗУ застосовували УЗД в динаміці. У підгрупі пацієнтів з високим ризиком розвитку ГЗУ ультрасонографію черевної порожнини та післяопераційної рани проводили в післяопераційному періоді кожні 24 години з метою виявлення патологічних рідинних скупчень та запального інфільтрату.

Розвиток післяопераційних ГЗУ у пацієнтів підгрупи з високим ступенем ризику їх виникнення спостерігалось у 13,3% випадках. Структура ГЗУ у цій п/групі мала наступний вигляд: інфільтрат та нагноєння післяопераційної рани, розвиток післяопераційного перитоніту, розвиток піддіафрагмального абсцесу. Лікування ГЗУ, що виникли в післяопераційному періоді потребувало відповідних додаткових лікувальних заходів: при інфільтраті післяопераційної рани проводили консервативну терапію яка полягала в збільшенні тривалості курсу

антибіотикотерапії, місцевому застосуванню гіперосмолярних антибактеріальних мазей та фізіотерапії; у випадках з нагноєнням післяопераційної рани проводили розкриття, санацію розчинами антисептиків та дренивання нагноєної рани з подальшим місцевим лікуванням і корекцією антибіотикотерапії згідно результатів бактеріологічного дослідження при первинному оперативному втручанні; піддіафрагмальний абсцес, було виконане їх дренивання під контролем УЗД, санація антисептичними препаратами та корекція АБТ згідно результатів посіву на чутливість мікроорганізмів до антибіотиків, у випадках розвитку післяопераційного перитоніту виконувалася релапаротомія з усуненням його джерела, санацією та дрениванням черевної порожнини. Майже у всіх випадках лікування післяопераційних ГЗУ було ефективним та не потребувало інших лікувальних заходів. В даній підгрупі було зафіксовано 3,3% летальних випадки після розвитку післяопераційного перитоніту та абсцесів черевної порожнини з розвитком сепсису. Термін перебування в стаціонарі пацієнтів підгрупи з високим ризиком розвитку ГЗУ склав у середньому $12,2 \pm 0,83$ доби.

Таким чином аналіз результатів лікування хворих показав, що застосування розробленої методики профілактики післяопераційних ГЗУ в залежності від ступеню ризику їх розвитку дозволяє зменшити їх частоту на 16%, терміни перебування пацієнтів у стаціонарі до $9,9 \pm 0,62$ діб, та летальність на 5%.

ВИСНОВКИ

1. Гнійно-запальні ускладнення у післяопераційному періоді серед пацієнтів, які були прооперовані з приводу гострої інтраабдомінальної патології характеризуються відсутністю превалювання окремих патоморфологічних форм. Більшість (87%) гнійно-запальних ускладнень (післяопераційний перитоніт, нагноєння післяопераційної рани) виникає на 4-6 день післяопераційного періоду.

2. Комплексна оцінка статистично достовірних критеріїв: доопераційні (діурез, внутрішньочеревний тиск, критерії діагностики сепсису ACC/SCCM та стан тяжкості за APACHE II, оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, наявність ожиріння та цукрового діабету) та інтраопераційні (місце джерела виникнення перитоніту: верхній або нижній ШКТ, характер ексудату, об'єм ексудату, характер фібринозних нашарувань, діаметр тонкої кишки, активність перистальтики, поширеність та ступінь гіперемії очеревини) на 3-4 добу післяопераційного періоду запропонованим способом, дозволяє з високою вірогідністю прогнозувати розвиток гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів із гострою інтраабдомінальною патологією (чутливість – 76,8%; специфічність – 89%).

3. Підвищений рівень експресії гена TLR-4 мононуклеарними клітинами периферійної крові після стимуляції лігандом може свідчити про генетично детермінований високий ризик розвитку гнійно-запальних ускладнень.

Виявлена позитивна кореляція між частотою підвищення рівня експресії гена TLR-4 мононуклеарними клітинами периферійної крові після стимуляції лігандом та формування гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів з гострою

інтраабдомінальною патологією ($r= 0,86$). Дослідження рівня експресії гена TLR-2 не впливає на прогнозування гнійно-запальних ускладнень при гострій інтраабдомінальній патології, внаслідок переважання грамнегативної мікрофлори.

4. Розроблений спосіб попередження гнійно-запальних ускладнень у хворих, оперованих з приводу гострої інтраабдомінальної патології (патент на корисну модель №104039), дозволяє дати об'єктивну оцінку перебігу післяопераційного періоду з виділенням груп низького, середнього та високого ризиків виникнення гнійно-запальних ускладнень, при цьому використано динаміку рівня експресії гена TLR-4 мононуклеарними клітинами на четверту добу після оперативного втручання дозволяє підвищити його ефективність.

5. Застосування розробленого алгоритму профілактики післяопераційних гнійно-запальних ускладнень в залежності від ступеню ризику їх розвитку дозволяє зменшити їх частоту на 16%, терміни перебування пацієнтів у стаціонарі до $9,9 \pm 0,62$ діб та летальність на 5%.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Прихідько Р.А. Прогнозування розвитку гнійно-запальних ускладнень при гострій інтраабдомінальній патології / Р.А.Прихідько // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т.15, Випуск 2. – С.127-129.

2. Шейко В.Д. Рівень експресії гена TLR-4 мононуклеарами периферійної крові у пацієнтів за високого ризику виникнення гнійно-запальних ускладнень після операцій з приводу гострих захворювань органів черевної порожнини / В.Д. Шейко, Д.А. Ситнік, Р.А. Прихідько [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2015. – №6. – С. 29-31.

3. Прихідько Р.А. Сучасний погляд на дослідження Toll-подібних рецепторів у пацієнтів з гострою інтраабдомінальною патологією / Р.А.Прихідько, В.Д.Шейко, Д.А.Ситнік // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Вип. 1. – С. 28-32.

4. Прихідько Р.А. Можливості раннього прогнозування гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів, оперованих з приводу гострої інтраабдомінальної патології / Р.А.Прихідько, В.Д.Шейко, Д.А.Ситнік // Світ медицини та біології. – 2015. – №1. – С. 217-222.

5. Прихідько Р.А. Характеристика мікробіологічної структури післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у пацієнтів з гострою інтраабдомінальною патологією / Р.А.Прихідько, В.Д.Шейко, Д.А.Ситнік // Харківська хірургічна школа. – 2015. – №2. – С. 31-35.

6. Патент Україна. Спосіб прогнозування гнійно-запальних ускладнень при гострій інтраабдомінальній патології / Шейко В.Д., Прихідько Р.А.; заявник та патентовласник Вищий державний навчальний заклад України “Українська медична стоматологічна академія”, м. Полтава. – №104039 у 201506532; заявл. 03.07.2015; опубл. 12.01.2016. – Бюл. №1, 2016.

АНОТАЦІЯ

Прихидько Р.А. Клініко-діагностичне та прогностичне значення регуляторних компонентів вродженого імунітету (TLR–2,4) в розвитку гнійно-запальних ускладнень у хворих із гострою інтраабдомінальною патологією – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія – Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

В дисертаційній роботі представлено практичне вирішення конкретного науково-практичного завдання, що полягає в поліпшенні результатів лікування хворих із гострою інтраабдомінальною патологією за рахунок розробки способу прогнозування та профілактики гнійно-запальних ускладнень шляхом визначення експресії генів TLR-2 та TLR-4.

Розроблений спосіб попередження гнійно-запальних ускладнень у хворих, оперованих з приводу гострої інтраабдомінальної патології, дозволяє дати об'єктивну оцінку перебігу післяопераційного періоду з виділенням груп низького, середнього та високого ризиків виникнення гнійно-запальних ускладнень, при цьому використано динаміку рівня експресії гена TLR-4 мононуклеарними клітинами, дозволяє підвищити його ефективність.

Застосування розробленого алгоритму профілактики післяопераційних гнійно-запальних ускладнень в залежності від ступеню ризику їх розвитку дозволяє зменшити їх частоту на 16%, терміни перебування пацієнтів у стаціонарі до $9,9 \pm 0,62$ діб, та летальність на 5%.

Ключові слова: гнійно-запальні ускладнення, інтраабдомінальна патологія, Toll-подібний рецептор 2 (TLR-2), Toll-подібний рецептор 4 (TLR-4), летальність, прогнозування, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Прихидько Р.А. Клинико-диагностическое и прогностическое значение регуляторных компонентов врожденного иммунитета (TLR-2,4) в развитии гнойно-воспалительных осложнений у больных с острой интраабдоминальной патологией – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И.Пирогова МОЗ Украины, Винница, 2016.

В диссертационной работе представлено практическое решение конкретного научно-практического задания, которое заключается в улучшении результатов лечения больных с острой интраабдоминальной патологией за счет разработки способа прогнозирования и профилактики гнойно-воспалительных осложнений путем определения экспрессии генов TLR-2 и TLR-4.

Разработанный способ предупреждения гнойно-воспалительных осложнений у больных, оперированных по поводу острой интраабдоминальной патологии, позволяет дать объективную оценку течения послеоперационного периода с выделением групп низкого, среднего и высокого риска возникновения гнойно-воспалительных осложнений, при этом использовано динамику уровня экспрессии гена TLR- 4 мононуклеарными клетками, позволяет повысить его эффективность.

За основу диссертационной работы взяты сравнительный анализ непосредственных результатов лечения 210 пациентов, прооперированных по поводу ГИАП.

Во время первого этапа было проведено клиническое исследование с целью определения основных прогностических критериев развития ГСО, после оперативного лечения по поводу ГИАП, и разработки способа раннего прогнозирования данных осложнений. В связи с чем проанализированы результаты лечения 150 больных с ГИАП, которые лечились по традиционным тактическими подходами, и составили группу сравнения. Во время второго этапа исследования проведен анализ лечения 60 больных со средним и высоким риском развития послеоперационных ГСО, для профилактики которых было применено разработанную нами схему (основная группа). Результаты лечения сравнено с 150 больными, которые лечились по традиционным тактическим подходам (группа сравнения). Для диагностики ГСО было проанализировано 61 анамнестических, клинических, лабораторных, инструментальных, интраоперационных и интегральных критериев (21 количественных и 40 качественных).

По результатам анализа работы были избраны 15 параметров, которые достоверно влияли на риск необходимости повторного оперативного вмешательства. Каждому из параметров назначен свой весовой коэффициент, характеризующий его вклад в риск необходимости повторного оперативного вмешательства. На основе проведенного анализа определены балльные эквиваленты, которые отражали диапазоны значений перечисленных параметров с учетом риска повторного оперативного вмешательства. Для удобства практического использования полученные коэффициенты переведены в целые числа и ранжированы. При подсчете суммарных диагностических коэффициентов были выделены три группы больных с вероятностью развития в послеоперационном периоде ГЗО.

В подгруппе с низким риском ГСО (суммарный прогностический балл составил < 24) применяли обычное ведение пациентов в послеоперационном периоде (такое же, как и у пациентов группы сравнения) с использованием эскалационной модели антибактериальной терапии согласно бактериологического паспорта отделения (цефалоспорины III поколения, или фторхинолоны II генерации в стандартных дозах), инфузионной терапии в стандартном объеме, обезболивающих (наркотические и ненаркотические анальгетики по стандартной схеме), антикоагулянтной терапии (низкомолекулярные гепарины по стандартной схеме при среднем и высоком риске развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений), симптоматической терапии направленной на коррекцию сопутствующей патологии согласно рекомендациям профильных специалистов.

При средней степени риска ГСО при ГИАП в послеоперационном периоде общепринятой лечебной схемы, которая была применена в группе сравнения и подгруппе пациентов с низким риском ГСО основной группы, с целью предупреждения развития послеоперационных ГСО у пациентов со средней степенью риска для коррекции системного воспалительного ответа нами был применен препарат группы нестероидных противовоспалительных средств, которые вводились внутримышечно в дозе 1,5 мл 2 раза в сутки 7 дней. А также к антибактериальной терапии включали препарат из группы фторхинолонов III поколения, к которым, при определении бактериологического паспорта отделения определялась высокая чувствительность микроорганизмов, однако препарат не имел рутинного применения в хирургическом стационаре. Использование постоянного контроля микробиологического «пейзажа» конкретного хирургического стационара является обоснованным, так как определяет адекватность стартовой антибиотикотерапии и антибиотикопрфилактики, что позволяет планировать и контролировать эффективность стратегии «циклической ротации» режимов эмпирической антимикробной терапии. В послеоперационном периоде проводили контроль за клиническими, инструментальными и лабораторными признаками развития ГСО, включавшее такие же параметры, как и в I подгруппе. А также в динамике на 4-е сутки послеоперационного периода проводили определение изменения уровня экспрессии генов TLR-4, что позволяло при увеличении их экспрессии $> 1,0$ констатировать рост степени риска развития ГСУ, и перевести этих пациентов в подгруппу высокого риска с соответствующим изменением дальнейшей профилактической схемы.

Также с целью раннего выявления ГСО применяли УЗИ в динамике. В подгруппе пациентов со средним риском развития ГСО УЗИ брюшной полости и зоны послеоперационной раны проводили на 3, 5 и 7 сутки послеоперационного периода с целью выявления патологических жидкостных скоплений и воспалительного инфильтрата.

При высокой степени риска ГСО (Σ ДК > 44), установлен на основе разработанного способа прогнозирования в послеоперационном периоде общепринятой лечебной схемы дополнительно применяли препарат группы нестероидных противовоспалительных средств по такой же схеме, как у пациентов II подгруппы. Антибактериальная терапия в этой подгруппе проводилась по деэскалационному принципу и включала назначение антибиотиков резерва, таких как тиенам, препарат вводился внутривенно в дозе 500 мг / 500 мг 2 раза в сутки.

Пациентам этой подгруппы в динамике на 4-е сутки послеоперационного периода проводили определение изменения уровня экспрессии генов TLR-4, что позволяло при значении их экспрессии $> 1,0$ констатировать рост риска развития ГСО, и проводить коррекцию антибактериальной терапии согласно полученным результатам бактериологического посева с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Также с целью раннего выявления ГСО применяли УЗИ в динамике. В подгруппе пациентов с высоким риском развития ГСО ультрасонографию брюшной полости и послеоперационной раны проводили в послеоперационном периоде

каждые 24 часа с целью выявления патологических жидкостных скоплений и воспалительного инфильтрата.

Анализируя результаты лечения пациентов основной группы видим, что применение разработанного алгоритма профилактики послеоперационных ГСУ в зависимости от степени риска их развития позволяет уменьшить их частоту на 30%, сроки пребывания пациентов в стационаре на $9,9 \pm 0,62$, и летальность на 5%.

Ключевые слова: гнойно-воспалительные осложнения, интраабдоминальная патология, Toll-подобный рецептор 2 (TLR-2), Toll-подобный рецептор 4 (TLR-4), летальность, прогнозирование, профилактика.

SUMMARY

Prikhidko R.A. Clinical diagnostic and prognostic significance of regulatory components of innate immunity (TLR–2,4) in the development of inflammatory complications in patients with acute intra-abdominal pathology – Manuscript.

The thesis for the degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.03 – Surgery – M.I. Pyrogov Vinnytsia National Medical University of Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnytsia, 2016.

The thesis presents the practical solution to a specific scientific and clinical task to improve treatment outcomes for patients with acute intra-abdominal pathology by developing a method of prognosis and prevention of inflammatory complications by determining the expression of TLR-2 and TLR-4 genes.

The developed method of prevention of inflammatory complications in patients undergoing surgery for acute intra-abdominal pathology can provide an objective assessment of the postoperative period in groups of low, medium and high risk of inflammatory complications, in this connection the dynamics of expression level of TLR-4 gene by mononuclear cells has been used which can increase its effectiveness.

Applying the developed algorithm of prevention of postoperative inflammatory complications, depending on the degree of risk for their development can reduce their rate by 16%, the length of patients' hospitalization to 9.9 ± 0.62 days, and mortality by 5%.

Keywords: pyo-inflammatory complications, intra-abdominal pathology, Toll-like receptor 2 (TLR-2), Toll-like receptor 4 (TLR-4), mortality, prognosis, prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ACS	–	Абдомінальний компартмент синдром
АБТ	–	Антибактеріальна терапія
АЛаТ	–	Аланінамінотрансфераза
АС	–	Абдомінальний сепсис
АСаТ	–	Аспартатамінотрансфераза
АТ	–	Артеріальний тиск

ВЧТ	–	Внутрішньочеревний тиск
ГЗУ	–	Гнійно-запальні ускладнення
ГІАП	–	Гостра інтраабдомінальна патологія
ДАТ	–	Діастолічний артеріальний тиск
ДК	–	Діагностичний коефіцієнт
ДПК	–	Дванадцятипала кишка
ЕН	–	Ентеральна недостатність
ІАГ	–	Інтраабдомінальна гіпертензія
ЛІ	–	Лейкоцитарний індекс інтоксикації
МПІ	–	Мангеймський перитоніальний індекс
ПРЛ	–	Програмована релапаротомія
РЛ	–	Релапаротомія
САТ	–	Систолічний артеріальний тиск
Сер АТ	–	Середній артеріальний тиск
СПОН	–	Синдром поліорганної недостатності
ЧДР	–	Частота дихальних рухів
ШКГ	–	Шкала ком Глазго