

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

КОЛОТВИН АНДРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ



УДК 616.366-002.1-06:616.36-036.12-089

**ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО
КАЛЬКУЛЬОЗНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ХВОРИХ
ХРОНІЧНИМИ ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ**

14.01.03 – хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора філософії (кандидата медичних наук)

Київ 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському національному медичному університеті
МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Каштальян Михайло Арсенійович,
Одеський національний медичний університет
МОЗ України,
завідуючий кафедрою загальної та військової
хірургії.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Фомін Петро Дмитрович,
Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця МОЗ України,
академік НАН та НАМН України,
завідуючий кафедрою хірургії № 3;

доктор медичних наук, професор
Заруцький Ярослав Леонідович,
Українська військово-медична академія
МО України,
начальник кафедри військової хірургії.

Захист відбудеться «18» грудня 2019 р. о 12⁰⁰ годині в аудиторії
№ 3 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08 Національної
медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України
(04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної
академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ,
вул. Дорогожицька, 9)

Автореферат розісланий «18» листопада 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08



М. М. Гвоздяк

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серед загальної кількості захворювань органів травлення жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) продовжує займати одне з провідних місць і зустрічається у 10–25 % серед дорослого населення (О. Є. Каніковський та співавт., 2018; Н. В. Туманська та співавт., 2018).

Актуальність значно зростає у випадках ускладнень, які виникають у 12–25 % пацієнтів ЖКХ (А. Bresciaetall, 2013; Д. В. Андрющенко, 2013; М. Ю. Ничитайло, 2017). Одним із найбільш частих ускладнень ЖКХ є гострий калькульозний холецистит (ГКХ) (М. А. Каштальян., 2009; П. Д. Фомін, 2018; Alfredo Escartín, 2019).

Між ЖКХ та супутніми хронічними вірусними гепатитами (ХВГ) існує високий кореляційний зв'язок (С. Ш. Аліджанова, 2010; М. А. Дудченко, 2013; Л. Я. Ковальчук, 2014). Останніми десятиріччями поширеність ХВГ серед дорослого населення у світі зросла в 2,2 рази, зокрема вірусним гепатитом С (ВГС) інфіковано близько 10 % усієї популяції, а в Україні з 2009 по 2016 роки захворюваність на хронічну HBV-інфекцію збільшилась з 3,1 до 3,5 на 100 тис. населення (А. К. Дуда та співавт., 2015; Т. А. Сергеева, 2017; Х. Бурман, 2019). Важливо оцінити один із ефективних шляхів покращення результатів оперативного втручання у пацієнтів із ГКХ шляхом впровадження експрес діагностики ХВГ на передопераційному етапі з послідуною відповідною цілеспрямованою передопераційною підготовкою, терапією у ранньому післяопераційному періоді та застосуванням сучасних технічних засобів під час операційного втручання.

Впровадження в хірургічну практику мініінвазивних хірургічних втручань значно покращило результати лікування (В. В. Мороз, 2017; С. Б. Косаєва, 2018). В той же час, інтраопераційні та післяопераційні ускладнення виникають з частотою від 0,2 до 16,8 % (А. Bresciaetall, 2013; А. П. Захарчук, 2015; А. В. Гоман, 2016; Taki-Elddin., 2018). При виконанні лапароскопічної холецистектомії (ЛХЕ) існує ризик виникнення ускладнень, особливо на етапі кліпування міхурової протоки та артерії (О. Л. Ковальчук, 2010; В. В. Грубник та співавт., 2013). У всьому світі з кожним роком збільшується кількість повідомлень про застосування полімерних кліпс в різних напрямках мініінвазивної хірургії (J. S. Yıand, 2010; G. Feuerand, 2011; А. Aminian, 2012; Kou K, 2019), тому своєчасною є необхідність проведення аналізу ефективності застосування полімерних кліпс у пацієнтів із ГКХ і ХВГ, що може відіграти провідну роль у покращенні перебігу інтра- та післяопераційного періоду.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Вибраний напрямок роботи є частиною науково-дослідницької роботи кафедри загальної та військової хірургії Одеського Національного медичного університету «Клініка, діагностика та лікування хірургічних захворювань черевної порожнини та передньої черевної стінки» (держреєстрація № 0115U006641) у яких автор є співвиконавцем.

Мета дослідження: покращити результати лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами шляхом удосконалення діагностично-лікувальної схеми.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати та визначити частоту виявлення факторів ризику та випадків захворювання хронічним вірусним гепатитом у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом.
2. Оптимізувати схему передопераційного обстеження пацієнтів із гострим калькульозним холециститом для виявлення хронічних вірусних гепатитів.
3. Удосконалити схему передопераційної підготовки та післяопераційного ведення пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом.
4. Оптимізувати техніку лапароскопічної холецистектомії у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом.
5. Оцінити ефективність запропонованої схеми лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом.

Об'єкт дослідження – лікування гострого калькульозного холецистититу у поєднанні із хронічними вірусними гепатитами.

Предмет дослідження – діагностична та лікувальна тактика, ендогенна інтоксикація, інтра- та післяопераційні ускладнення гострого калькульозного холецистититу із хронічними вірусними гепатитами.

Методи дослідження. У роботі використовувались методи: клінічного обстеження пацієнтів; лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічні дослідження функціонального стану печінки (аланінамінотрансфераза (АЛаТ), аспартатамінотрансфераза (АСаТ), загальний білірубін та фракції, загальний білок), протромбіновий індекс (ПІ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ); вираженість синдрому ендогенної інтоксикації (ЕІ) шляхом розрахунку ряду інтегральних лейкоцитарних індексів (лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК), індекс співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові (ІСНЛ), реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів (РВН); морфологічні дослідження (тканини у ділянці накладання кліпс, створених з різних матеріалів (металевих та полімерних) шляхом забарвлення гемотоксилином і еозином та за Ван Гізоном); інструментальні методи дослідження (ультразвукова діагностика, ендоскопічна ретроградна панкреатохолангіографія, езофагогастроуденоскопія, комп'ютерна томографія); статистичний метод обробки отриманих даних.

Наукова новизна одержаних результатів та їх теоретичне значення. На основі проведеного дослідження науково обґрунтовано вплив вірусного ураження печінки на клінічний перебіг і особливості хірургічного лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом.

Вперше доведено, що відсутність при опитуванні даних за наявність факторів ризику інфікування та хронічного вірусного гепатиту не дозволяє виключити його у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом.

Вперше науково обґрунтовано необхідність застосування у всіх пацієнтів із гострим калькульозним холециститом експрес тестів виявлення антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів при госпіталізації, що дозволяє підвищити частоту виявлення хронічних вірусних гепатитів на передопераційному періоді.

Вперше встановлено вплив хронічного вірусного гепатиту на виразність запальної реакції організму та клінічний перебіг захворювання у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом.

Вперше встановлено, що у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом схема лікування, що доповнена введенням розчину аргініну глутамату дозволяє зменшити виразність ендогенної інтоксикації та сприяє покращенню клінічного перебігу раннього післяопераційного періоду.

Вперше проведена порівняльна оцінка характеру ускладнень при лапароскопічній холецистектомії, що пов'язані з металевими та полімерними кліпсами. Морфологічно доведено переваги полімерних кліпс, використання яких зменшує мікроциркуляційно-ішемічні зміни в міхуровій протоці у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом.

Практичне значення одержаних результатів та їх впровадження у практику. Розроблена та впроваджена в клінічну практику діагностично-лікувальна схема для пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами, яка поєднує опитування та застосування експрес діагностики антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів, що дозволило виявити фактори ризику вірусного ураження печінки у 71,5 % пацієнтів та частоту хронічних вірусних гепатитів, що становила 4,5 %.

Отримані результати опитування свідчать, що серед пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним ураженням печінки, які потребують ургентне хірургічне лікування тільки 2,2 % мають підтверджений діагноз хронічного вірусного гепатиту в минулому.

Доведено, що використання експрес тестів виявлення антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом дозволило у три рази збільшити частоту виявлення хронічних вірусних гепатитів із застосуванням методу імунохроматографічного аналізу.

Доведено необхідність та важливість діагностики хронічних вірусних гепатитів при гострому калькульозному холециститі на передопераційному етапі та включення у консервативну терапію розчину аргініну глутамату на передопераційному періоді одноразово та протягом перших трьох діб післяопераційного періоду в дозі 2000 мг на добу, що зменшило виразність ендогенної інтоксикації та прояви запалення.

Доведено, що застосування полімерних кліпс при лапароскопічній холецистектомії сприяло покращенню перебігу раннього післяопераційного періоду та зменшило частоту виникнення ускладнень, що пов'язані із кліпуванням міхурової протоки, скороченню загального ліжка дня та

дозволило у подальшому застосовувати магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини для моніторингу стану печінки та інших супутніх захворювань.

Розроблено та впроваджено спосіб тимчасового забезпечення зупинки кровотечі з ложа жовчного міхура при нестабільному гемостазі (патент України на корисну модель № 113968), що дозволило проводити остаточний гемостаз без переходу до конверсії.

Наукові положення дисертаційної роботи рекомендовано для застосування та впроваджено в лікувально-профілактичних закладах охорони здоров'я: Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, багатопрофільний медичний центр ОНМедУ, Одеська клінічна лікарня на залізничному транспорті філії «Центр охорони здоров'я» ПАТ «Укрзалізниця». Результати дисертаційного дослідження впроваджені в науково-педагогічному процесі на кафедрах хірургії Одеського Національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, який самостійно виконав етапи планування та інформаційно-патентного пошуку, опрацював літературні джерела за темою дисертації, спільно з науковим керівником визначив мету та завдання дослідження, обґрунтував напрямки дослідження. Особисто сформував клінічні групи пацієнтів, систематизував та проаналізував отримані результати, написав усі розділи дисертації, провів статистичну обробку отриманих даних. Обстеження та лікування пацієнтів проведено особисто здобувачем або спільно зі співробітниками кафедри загальної та військової хірургії ОНМедУ та Військово-медичного клінічного центру Південного регіону. Здобувач особисто виконав та брав участь у виконанні більшості оперативних втручань у пацієнтів, що представлені в дисертації. Співавтори наукових праць, опублікованих за результатами дисертації, забезпечували консультативно-технічну та діагностично-лікувальну допомогу.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення і результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на: міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини в 20 ст.» (Одеса, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (Вінниця, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2016), науково-практичній школі клініциста (Одеса, 2017), II науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (Вінниця, 2017), Південноукраїнській школі клініциста «Хвороби цивілізації та медична практика» (Одеса, 2018), Регіональній науково-практичній конференції лікарів «Стійка система охорони здоров'я: пріоритетизація первинної медико-санітарної допомоги та її інтеграція із спеціалізованою медичною допомогою» (Херсон, 2018), III науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії» (Вінниця, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 23 наукові праці: 14 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 статті в іноземних фахових виданнях, 6 тез доповідей у збірниках матеріалів та тез науково-практичних конференцій; 1 патент України на корисну модель.

У роботах, що виконані у співавторстві, фактичний матеріал, основні положення належать здобувачеві.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 158 сторінках друкованого тексту, містить анотацію, вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 2 розділи власних досліджень, узагальнення результатів, висновки, перелік літературних джерел, що містить 190 посилань (кирилицею – 140, латиницею – 50), ілюстрована 21 таблицею, 26 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. В дисертаційній роботі проаналізовано результати діагностики та хірургічного лікування 1832 пацієнтів із ГКХ за період 2012–2017 рр. В період з 2012–2014 рр. прооперовано 1010 пацієнтів із ГКХ, які склали I групу, а в період з 2015–2017 роки прооперовано 822 пацієнти із ГКХ, які склали II групу. Серед усіх пацієнтів із ГКХ виділено 82 (4,5 %) пацієнти з ХВГ. Всі пацієнти були прооперовані шляхом ЛХЕ в ургентному порядку на базі хірургічних відділень Військово-медичного клінічного центру Південного регіону (м. Одеса). Серед пацієнтів I групи було діагностовано ХВГ у 23 (2,3 %) випадках, вони склали групу порівняння. В період з 2012–2014 рр. на передопераційному етапі проводилось опитування з метою виявлення потенційних факторів ризику інфікування та анамнестичних даних наявності ХВГ. Кліпування міхурової протоки та артерії під час ЛХЕ проводилось металевими кліпсами. Серед пацієнтів II групи у 59 (7,2 %) виявлено ХВГ і вони склали основну групу. В період з 2015–2017 рр. в діагностичну схему на передопераційному періоді поряд з опитуванням застосовували експрес тести визначення антигенів та антитіл до ХВГ, оцінювали ступінь виразності синдрому ендогенної інтоксикації та його динаміку на фоні застосування аргініну глутамату на передопераційному та в післяопераційному періоді. При кліпуванні міхурової протоки та артерії впроваджено застосування полімерних кліпс.

Середній вік залучених у дослідження пацієнтів становив $57,9 \pm 15,2$ років. Серед пацієнтів основної та групи порівняння чоловіків було відповідно 13 (22,0 %) та 10 (43,4 %), в той час, як пацієток жіночої статі відповідно – 46 (78,0 %) та 13 (56,6 %).

Враховуючи запальні процеси в перивезикальній області, збільшення розмірів жовчного міхура, міхурової протоки, а також існуючі анатомічні індивідуальні особливості, проаналізовано ускладнення при кліпуванні міхурової протоки, а саме ушкодження кліпсою та технічна особливість у

вигляді екстракції кліпси з кліпатора під час маніпуляції з міхуровою протокою.

У 31 (3,1 %) пацієнта I групи виявлено ушкодження металевою кліпсою міхурової протоки під час ЛХЕ, в той час, як у пацієнтів II групи дане ускладнення діагностовано у 9 (1,1 %). Жовчотечі, які є наслідком ушкодження міхурової протоки у пацієнтів I групи виявлені у 8 (0,8 %) випадках, на відміну від 2 (0,2 %) у II групі.

Кількість пацієнтів I групи, у яких встановлено екстракцію металевої кліпси з кліпатора становила 125 (12,4 %), в той час, як у пацієнтів II групи після впровадження в лікувальну схему полімерних кліпс екстракція металевої кліпси виникла у 38 (7,1 %), а екстракція полімерної кліпси відмічалась у 17 (3,5 %) випадках.

Враховуючи травматизацію паренхіми печінки під час ЛХЕ, особливо при деструктивних формах ГКХ, коли прошарок сполучної тканини між жовчним міхуром і печінкою відсутній і запальний процес поширюється на прилеглу до міхура тканину печінки, зміни в синтезі факторів згортальності крові, що сприяє підвищеній кровоточивості, у 3,5% пацієнтів для забезпечення тимчасового гемостазу ложа жовчного міхура був використаний стерильний матеріал, просочений розчином хітозану.

Ступінь тяжкості синдрому ендогенної токсемії (ЕІ) визначали у 27 пацієнтів основної групи, розподілених на 2 підгрупи. Підгрупа II А, яку складали 13 пацієнтів, отримували традиційну базисну передопераційну підготовку та кліпування міхурової протоки та артерії проводилось металевими кліпсами, в той час, як 14 пацієнтів II Б підгрупи отримували додатково введення розчину аргініну глутамату внутрішньовенно краплинно в дозі 2000 мг на добу на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду одноразово на передопераційному етапі та протягом перших трьох діб після операції та кліпування міхурової протоки та артерії проводилось полімерними кліпсами. З метою порівняння було створену групу практично здорових осіб чисельністю 15 пацієнтів, яким проведені планові оперативні втручання без ускладнень.

Всі пацієнти були проінформовані щодо суті клінічного дослідження та остаточно включені після підписання інформованої згоди на участь в дослідженні та оперативному втручанні.

Критерії включення в дослідження: підписання інформованої згоди, наявність ГКХ.

Критерії виключення: відмова від участі в дослідженні, цироз печінки, медикаментозні гепатити, механічна жовтяниця на фоні ЖКХ, декомпенсація будь-якого важкого супутнього соматичного захворювання, яке могло б вплинути на результати дослідження, хронічна ниркова недостатність, онкологічне захворювання.

Результати дослідження та їх обговорення. При опитуванні визначались загальні дані хворого, враховуючи професію, професійні контакти з кров'ю, наявність в минулому травм, інвазивних маніпуляцій, зокрема, оперативні втручання, пірсинг, татуаж, особливо проведені в

домашніх умовах, а також перенесені венеричні захворювання, сексуальна поведінка, наявність у одного з статевих партнерів в крові вірусу гепатиту В чи С, факт прийому ін'єкційних наркотиків, використання пацієнтами парентерального введення препаратів, переливання крові, стоматологічних процедур, відвідування кабінетів манікюру та педикюру без використання індивідуальних інструментів.

Серед усіх пацієнтів із ГКХ, пролікованих за період 2012–2017 рр. з факторами ризику вірусного ураження печінки було 1310 (71,5 %), без факторів ризику – 522 (28,5 %). В період 2012–2014 рр. на передопераційному етапі проводилось тільки опитування з метою виявлення потенційних факторів ризику інфікування та наявності ХВГ, діагностованого в минулому. Серед 753 (74,6 %) пацієнтів I групи з наявністю факторів ризику, ХВГ було діагностовано у 19 (2,5 %), в той же час серед 257 (25,4 %) пацієнтів без факторів ризику можливого інфікування у 4 (1,5 %) виявлено ХВГ. Таким чином, в I групі шляхом опитування ХВГ виявлено у 23 (2,3 %) пацієнтів. Серед 557 (67,7 %) пацієнтів II групи з факторами ризику інфікованості, ХВГ діагностовано у 14 (2,5 %) осіб. Не відмічали наявність факторів ризику можливого інфікування 265 (32,3 %) пацієнтів, в той же час у 3 (1,1 %) в минулому був підтверджений ХВГ.

В діагностичну програму у 2015–2017 рр. на передопераційному етапі у пацієнтів II групи з метою діагностики можливого вірусного ураження печінки поряд з опитуванням впроваджено експрес тести визначення антигенів та антитіл до ХВГ. При цьому слід зазначити, що за цей період завдяки опитуванню ХВГ виявлено у 17 (2,1 %) пацієнтів, а включення експрес тестів дозволило додатково діагностувати приховані ХВГ у 42 (5,1 %) пацієнтів. Отже, у пацієнтів II групи хронічне вірусне ураження печінки виявлено у 59 (7,2 %) випадках.

За результатами проведеного аналізу за період 2012–2017 рр. ушкодження міхурової протоки металевими кліпсами під час ЛХЕ встановлено у 40 (2,96 %) пацієнтів. Впровадження в лікувальну схему кліпування полімерними кліпсами дозволило зменшити частоту даного ускладнення з 3,1 % у пацієнтів I групи до 1,1 % випадків в II групі, при цьому кількість жовчотеч, пов'язаних із ушкодженням міхурової протоки знизилась з 0,8 % до 0,2 %. Консервативне лікування жовчотечі у 7 (70 %) пацієнтів призвело до самостійного її припинення. В той же час, при відсутності позитивної динаміки, збільшенні об'єму жовчі, що виділяється, виявленню жовчі в різних ділянках черевної порожнини, появі ознак та симптомів перитоніту у 3 (30 %) пацієнтів довелось проводити релапароскопію, під час якої було встановлено витікання жовчі з кукси міхурової протоки внаслідок ушкодження металевою кліпсою. Слід зазначити, що ушкоджень при застосуванні полімерних кліпс при кліпуванні міхурової протоки не відмічалось.

Встановлено, що частота випадків екстракції металевих кліпс з кліпатора при кліпуванні міхурової протоки після впровадження в лікувальну

схему полімерних кліпс знизилась з 12,4 % до 7,1 %, а застосування полімерних кліпс для кліпування міхурової протоки сприяло додатковому зниженню показника екстракції до 3,5 %, що дозволило підтвердити позитивні властивості використання полімерних кліпс в противагу металевим для кліпування міхурової протоки.

Серед великого різноманіття методів зупинки кровотечі в теперішній час приділяється велика увага місцевим гемостатичним засобам. При неефективності електрохірургічних методів гемостазу, в тому числі у випадках розвитку коагулопатій на тлі ХВГ, був запропонований та впроваджений спосіб тимчасової зупинки кровотечі із ложа жовчного міхура (патент України на корисну модель № 113968) із використанням стерильного матеріалу на основі хітозану. Даний метод є ефективним при комбінації декількох видів гемостазу, особливо при ЛХЕ у пацієнтів із ГКХ, в тому числі з хронічним вірусним ураженням печінки.

Аналіз отриманих результатів вивчаємих показників ЕІ у пацієнтів підгрупи II А та II Б показав їх значний і статистично значимий зсув (табл. 1). При цьому виявлена значна виразність інтоксикаційного синдрому, активність запального процесу.

Таблиця 1

Показники інтегральних лейкоцитарних індексів у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами на етапі передопераційного обстеження, $M \pm m$

Показники, од.	Досліджувані пацієнти із ГКХ і ХВГ, $n = 27$	Пацієнти, яким проведені планові оперативні втручання без ускладнень, $n = 15$	P
ЛШ, од.	$3,85 \pm 0,53$	$1,34 \pm 0,22$	$<0,001$
ІЗЛК, од.	$4,21 \pm 0,58$	$1,56 \pm 0,36$	$<0,001$
ІСНЛ, од.	$5,22 \pm 0,95$	$1,95 \pm 0,61$	$<0,001$
РВН, од.	$24,50 \pm 2,81$	$1,11 \pm 0,84$	$<0,01$

З метою активізації детоксикуючої функції печінки, відновлення активності мікросомальних ферментів гепатоцитів та позитивним впливом на їх структуру в комплекс консервативних заходів на передопераційному та ранньому післяопераційному етапі було застосовано введення розчину аргініну глутамату внутрішньовенно краплинно в дозі 2000 мг на добу на 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду одноразово на передопераційному періоді та протягом перших трьох діб після операції. Встановлено наявність прямого кореляційного зв'язку середньої сили між призначенням аргініну глутамату та вивчаємими інтегральними лейкоцитарними індексами ЕІ на рівні статистичної значущості $p < 0,05$ рангового коефіцієнту кореляції Спірмена.

Таблиця 2

Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами до та після операційного втручання, $M \pm m$

Групи пацієнтів	До операції, ум. од.	Після операції, ум. од.	
		1 доба	3 доба
Підгрупа II А, $n = 13$	$3,85 \pm 0,55$	$3,55 \pm 0,37$	$2,94 \pm 0,22$
Підгрупа II Б, $n = 14$	$3,84 \pm 0,53$	$3,04 \pm 0,32$	**$1,93 \pm 0,28$*

Примітки: 1. Достовірність різниці $p < 0,01$ між показниками передопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду підгрупи II Б позначена*.

2. Достовірність різниці $p < 0,001$ між показниками підгрупи II Б та підгрупи II А на 3-ю добу післяопераційного періоду позначена**.

Оцінюючи ефективність консервативної терапії (табл. 2), відмічено значне покращення всіх вивчаємих інтегральних лейкоцитарних індексів ЕІ на третю добу після оперативного втручання у пацієнтів II Б підгрупи. Так, на 3-ю добу післяопераційного періоду відмічався статистично достовірно нижчий рівень ЛІ, як в порівнянні з доопераційним періодом, так і з підгрупою II А, а саме відповідно – $1,93 \pm 0,28$ у.о. та $3,84 \pm 0,53$ у.о. ($p < 0,01$), $1,93 \pm 0,28$ у.о. та $2,94 \pm 0,22$ у.о. ($p < 0,001$).

Таблиця 3

Динаміка індексу зсуву лейкоцитів крові у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами до та після операційного втручання, $M \pm m$

Групи пацієнтів	До операції, ум. од.	Після операції, ум.од.	
		1 доба	3 доба
Підгрупа II А, $n = 13$	$4,11 \pm 0,55$	$3,96 \pm 0,40$	$3,16 \pm 0,29$
Підгрупа II Б, $n = 14$	$4,07 \pm 0,61$	$3,34 \pm 0,33$	*$2,11 \pm 0,22$**

Примітки: 1. Достовірність різниці $p < 0,05$ між показниками передопераційного періоду та 3-ї доби післяопераційного періоду підгрупи II Б позначена*.

2. Достовірність різниці $p < 0,001$ між показниками підгрупи II Б та підгрупи II А на 3-ю добу післяопераційного періоду позначена**.

На фоні введення аргініну глутамату (табл. 3) відмічалось статистично достовірне зниження показника ІЗЛК, як на 3-ю добу післяопераційного періоду в порівнянні з підгрупою II А ($p < 0,01$), так і з передопераційним етапом лікування, а саме зменшення з $4,07 \pm 0,61$ у.о. до $2,11 \pm 0,22$ у.о.

($p < 0,05$). Аналогічна динаміка відмічалась і по відношенню до ІСЛК та РВН. Додавання аргініну глутамату по запропонованій схемі є ефективним додатковим методом зниження активності запального процесу, що знайшло відображення в зниженні лейкоцитарного індексу інтоксикації на 49,7 %, зниженні індексу зсуву лейкоцитів крові на 48,2 %, зниженні індексу співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові на 51,3 % та сприяло покращенню перебігу раннього післяопераційного періоду, скороченню загального ліжка дня на 14,0 %.

Таким чином, достовірні позитивні зсуви всіх показників ЕІ, що вивчались, при додатковому призначенні розчину аргініну глутамату свідчать про наявність додаткових плейотропних фармакологічних ефектів, а його призначення у пацієнтів із ГКХ і ХВГ є патогенетично обгрунтованим.

Одним із важливих завдань під час оперативного втручання є застосування максимально малотравматичних технічних прийомів, особливо при ХВГ. Проведене нами мікроскопічне вивчення фрагментів стінок видалених під час ЛХЕ жовчних міхурів та міхурових протоків в проекції накладання кліпси у пацієнтів із ГКХ і ХВГ показало, що при застосуванні полімерної кліпси також, як і при застосуванні металевій, спостерігаються мікроциркуляційні розлади, а саме розповсюджені ішемічні процеси, набряк. Проте ці зміни при застосуванні полімерної кліпси супроводжуються гарною збереженістю клітинних елементів. Вплив кліпси на тканину, як металічної, так і полімерної, призводить до ланцюга дистрофічних, а подекуди некробіотичних морфологічних змін, але ці зміни при застосуванні полімерних кліпс носять менш виражений і розповсюджений характер, ніж при застосуванні металевих. Це пояснюється більш рівномірним розподілом тиску на тканини органу, що сприятиме більш м'якому впливу на них. Все вищенаведене свідчить про значні переваги при застосуванні полімерних кліпс.

Таким чином, на основі даних літератури та за результатами проведеного нами дослідження було опрацьовано діагностично–лікувальну схему хірургічного лікування пацієнтів із ГКХ в поєднанні з ХВГ (рисунок). Вона передбачає етапний підхід в діагностиці та хірургічному лікуванні, який в першу чергу базується на ретельному комплексному передопераційному обстеженні пацієнтів із впровадженням сучасних діагностичних методів специфічної лабораторної експрес діагностики ХВГ. Це дозволяє максимально скоротити час обстеження з метою раннього виявлення супутнього захворювання печінки та провести оптимальну цілеспрямовану передопераційну підготовку та терапію в ранньому післяопераційному періоді, визначити найбільш раціональні технічні прийоми під час операційного втручання.

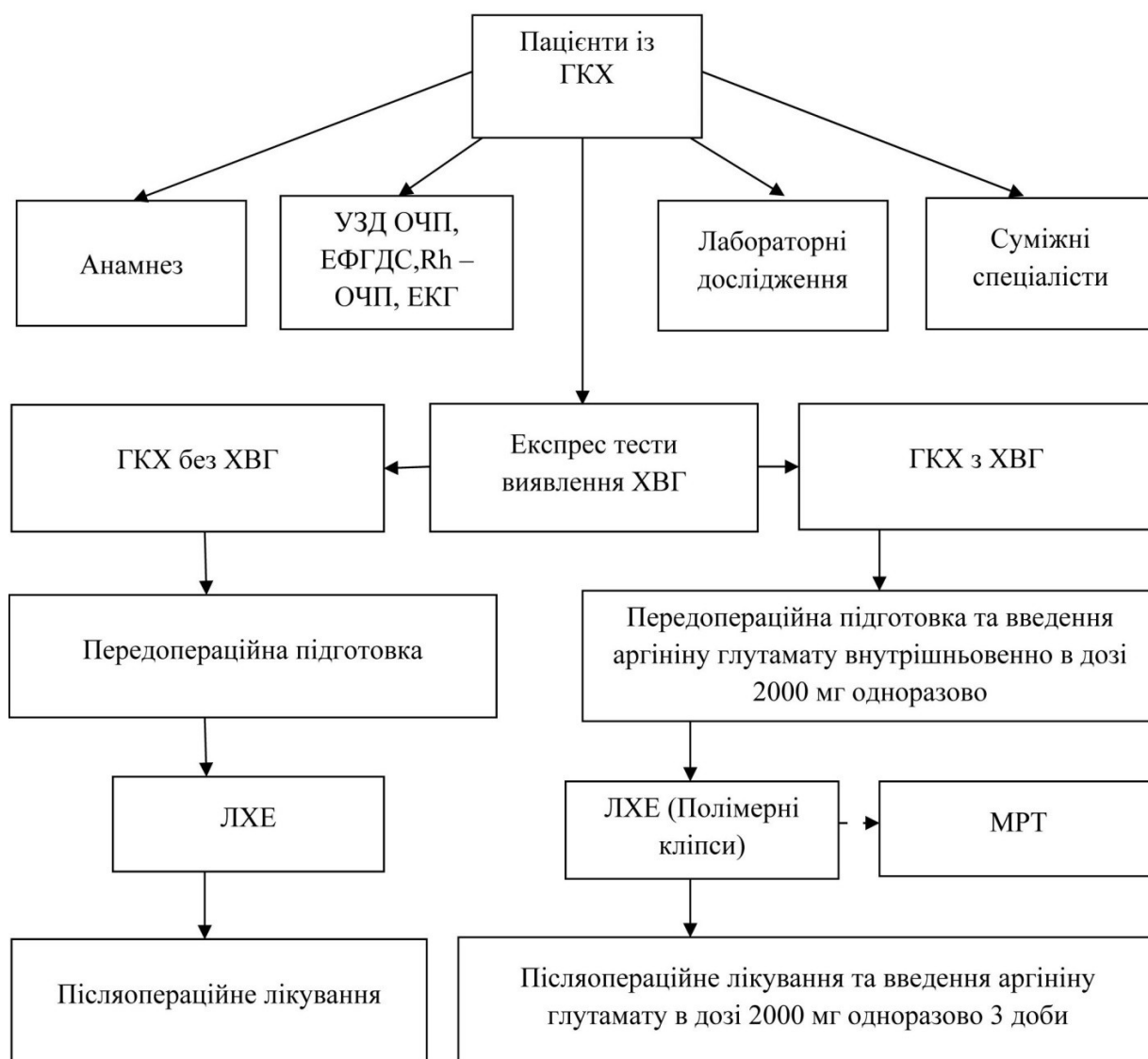


Рисунок. Схема діагностики та лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічним вірусним гепатитом

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі запропоновано нове вирішення наукової задачі, яке полягає у покращенні результатів лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами шляхом удосконалення діагностично–лікувальної схеми.

1. Частота виявлення факторів ризику хронічних вірусних гепатитів серед пацієнтів із гострим калькульозним холециститом становить 71,5 %, серед них 2,2 % мали хронічний вірусний гепатит в анамнезі. Загальна частота хронічних вірусних гепатитів становить 4,5 % загального масиву дослідження (1832 пацієнти).

2. Запропонована схема із застосуванням експрес діагностики визначення антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів на передопераційному етапі у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом

дозволила підвищити частоту виявлення хронічних вірусних гепатитів з 2,3 % до 7,2 %.

3. Розроблена схема профілактики ускладнень у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і супутніми хронічними вірусними гепатитами при використанні аргініну глютамату призводить до зменшення виразності ендогенної інтоксикації, а саме зниження лейкоцитарного індексу інтоксикації на 49,7 %, індексу зсуву лейкоцитів крові на 48,2 %, індексу співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові на 51,3 %.

4. Оптимізація техніки лапароскопічної холецистектомії шляхом застосування полімерних кліпс для кліпування міхурової протоки дозволяє запобігти їй ушкодженню та сприяє збереженню клітин фібробластичного диферону у ділянці накладання полімерної кліпси, що сприятиме розвитку умов для скорішого розвитку рубцевої тканини.

5. Використання запропонованої діагностично-лікувальної схеми у пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами сприяло покращенню перебігу раннього післяопераційного періоду та зменшило частоту виникнення ускладнень, пов'язаних із ушкодженням міхурової протоки з 3,1 % до 1,1 %, жовчотечі з 0,8 % до 0,2 %, скороченню загального ліжка дня на 14,0 % та дозволяє у подальшому застосовувати магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини для моніторингу стану печінки та інших супутніх захворювань.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Колотвін А. О. Особливості передопераційного обстеження хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з вірусним гепатитом / А. О. Колотвін // Вісник морської медицини. – 2016. – № 2(71). – С. 212–214.

2. Колотвін А. О. Скринінг хворих на гострий калькульозний холецистит для виявлення прихованих форм вірусних гепатитів / А. О. Колотвін // Досягнення біології та медицини. – 2018. – № 2 (32). – С. 20–22.

3. Колотвін А. О. Технічні особливості обробки елементів шийки жовчного міхура у хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з хронічними вірусними гепатитами / А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 5(169). – С. 33–37.

4. Колотвін А. О. Застосування стерильного гемостатичного матеріалу, просоченого розчином гемостатичного порошку на основі хітозану, при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит на фоні хронічного вірусного гепатиту / А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2018. – № 6. – С. 16–20.

5. Колотвін А. О. Особливості передопераційної підготовки у хворих на гострий калькульозний холецистит на тлі хронічних вірусних гепатитів / А. О. Колотвін // Досягнення біології та медицини. – 2019. – № 1. – С. 33–36.

6. Колотвін А. О. Застосування експрес тестів в передопераційній діагностиці вірусних гепатитів у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, О. А. Квасневський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. – К.: – 2016. – С. 312-315.

7. Kashtalyan M. A. A method of processing the cult of the cystic duct and artery during laparoscopic cholecystectomy / M. A. Kashtalyan, A. A. Kolotvin, Ye. A. Kvasnevsky, A. A. Kvasnevsky // Journal of Education, Health and Sport. 2015; 5(4):17–22. ISSN 2391-8306 (*Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті*).

8. Каштальян М. А. Особливості діагностики вірусів гепатитів В і С у хворих на гострий калькульозний холецистит / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 5(157). – С. 60–63.

9. Колотвін А. О. Експрес діагностика вірусних гепатитів при гострому холециститі / А. О. Колотвін, О. С. Герасименко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – № 1(20). – С. 283–285.

10. Каштальян М. А. Застосування полімерних кліпс при лапароскопічній холецистектомії у хворих на гострий калькульозний холецистит / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobі, Oyeniyi Sunday // Одеський медичний журнал. – 2017. – № 1(159). – С. 24–27. (*Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті*).

11. Каштальян М. А. Досвід застосування полімерних кліпс у хворих на гострий калькульозний холецистит у поєднанні з хронічним вірусним гепатитом / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Л. І. Колотвіна, О. А. Квасневський // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 485–488. (*Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту статті*).

12. Каштальян М. А. Оптимізація обробки елементів шийки жовчного міхура у хворих на гострий калькульозний холецистит із супутнім ХВГ / М. А. Каштальян, А. А. Колотвін // Медичні перспективи. – 2018. – Т. 23, № 4(1). – С. 148–150.

13. Каштальян М. А. Досвід використання полімерних кліпс для кліпування елементів шийки жовчного міхура при лапароскопічній холецистектомії у хворих гострим калькульозним холециститом на фоні хронічних вірусних уражень печінки / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Л. І. Колотвіна // Art of medicine. – 2018. – № 4. – С. 94–97

14. Kolotvin A. O. Clipping of the elements of the gallbladder neck taking into consideration pathomorphological results in patients with acute calculous cholecystitis in combination with chronic viral hepatitis / A. O. Kolotvin, L. I. Kolotvina // Journal of Education, Health and Sport. 2019; № 9(2): 596-600. eISSN 2391–8306.

15. Каштальян М. А. Діагностика вірусів гепатитів при гострому калькульозному холециститі за допомогою експрес-тестів / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Одеський медичний журнал. – 2016. – № 6(158). – С. 33–37. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тексту).*

16. Колотвін А. О. Застосування гемостатичного матеріалу на основі хітозану для зупинки кровотечі з ложа жовчного міхура при лапароскопічній холецистектомії у хворих гострим калькульозним холециститом на фоні гепатитів та цирозу печінки / А. О. Колотвін, Є. А. Квасневський // Збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Київ. – 2016. – С. 317–320.

17. Пат. 113968 Україна МПК (2006.01) А 61L 15/28 Спосіб припинення кровотечі ложа жовчного міхура після холецистектомії / Каштальян М. А., Колотвін А. О., Герасименко О. С.; заявник та патентовласник: Одеський національний медичний університет. – № u 201608252; заявл. 26.07.2016 р.; опубл. 27.02.2017, Бюл. № 4.

18. Каштальян М. А. Способи обробки кукси міхурової протоки і артерії під час лапароскопічної холецистектомії у хворих гепатитами / М. А. Каштальян, А. О. Колотвін, В. В. Павлішин, О. А. Квасневський // Шпитальна хірургія. – 2015. – № 2(70). – С. 87. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тез).*

19. Каштальян М. А. Опыт хирургического лечения пациентов с хроническим калькулезным холециститом в стационаре короткого пребывания / М. А. Каштальян, В. В. Павлишин, А. А. Колотвин // Шпитальна хірургія. – 2015. – № 2(70). – С. 76.

20. Колотвін А. О. Передопераційна діагностика хронічного вірусного гепатиту у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, Е. О. Калафіцький, Н. В. Гордіна, А. А. Пирисунько, Ю. В. Бацак // Науково-практична конференція «Коморбідна і мультиморбідна патологія в клініці внутрішніх хвороб», 2–3 червня, 2016 р.: тез. доп. – Одеса. – 2016. – С. 31–33. *(Дисертант брав участь у зборі та обробці матеріалу, підготовці тексту тез).*

21. Колотвін А. А. Применение полимерных клипс при лапароскопической холецистэктомии у больных хроническими гепатитами / А. А. Колотвин // XXIII международный конгресс ассоциации гепатопанкреатодуоденальных

хирургов стран СНГ «Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии», 14–16 сентября, 2016 г.: тез. докл. – Минск. – 2016. – С. 444–445.

22. Колотвін А. О. Досвід застосування швидких тестів для діагностики вірусних гепатитів В і С у хворих на гострий холецистит / А. О. Колотвін, Е. О. Хурчаков, Д. Г. Шахбазов // Науково-практична конференція «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.», 15–16 квітня, 2016 р.: тез. доп. – Одеса. – 2016. – С. 57–59.

23. Kolotvin A. A. Experience with rapid tests viral hepatitis Band C in patients with acute cholecystitis / A. A. Kolotvin, Okedairo Tobi, Oyeniyi Sunday // Науково-практична конференція «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини», 24–25 червня, 2016 р.: тез. доп. – Львів. – 2016. – С. 31–34.

АНОТАЦІЯ

Колотвін А. О. Хірургічне лікування гострого калькульозного холециститу у хворих хронічними вірусними гепатитами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 хірургія (Медицина). – Одеський Національний медичний університет, Одеса, 2019. Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2019.

Метою дисертації є покращення результатів лікування пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами шляхом удосконалення техніки хірургічних втручань та впровадження схеми перед- та післяопераційного лікування. Проаналізовано результати лікування 82 пацієнтів із гострим калькульозним холециститом і хронічними вірусними гепатитами. Розроблено та впроваджено в клінічну практику діагностично-лікувальну схему, яка включає поряд з опитуванням застосування експрес діагностики визначення антигенів та антитіл до хронічних вірусних гепатитів, додаткового застосування розчину аргініну глютамату на перед- та ранньому післяопераційному періоді, застосування полімерних кліпс на етапі кліпування міхурової протоки та артерії.

Ключові слова: гострий калькульозний холецистит, хронічний вірусний гепатит, експрес тести, ендогенна інтоксикація, полімерні кліпси.

АННОТАЦИЯ

Колотвин А. А. Хирургическое лечение острого калькулезного холецистита у больных хроническими вирусными гепатитами – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.03 хирургия (Медицина). - Одесский Национальный медицинский университет, Одесса, 2019. Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2019.

Целью диссертации является улучшение результатов лечения пациентов острым калькулезным холециститом с хроническими вирусными гепатитами путем совершенствования техники хирургических вмешательств и внедрение разработанной схемы до- и послеоперационного лечения. Проанализированы результаты лечения 82 пациентов острым калькулезным холециститом с хроническими вирусными гепатитами. Разработана и внедрена в клиническую практику лечебно-диагностическая схема,

включающая наряду с опросом применение экспресс диагностики определения антигенов и антител к хроническим вирусным гепатитам, дополнительного применения аргинина глутамата на пред- и раннем послеоперационном периоде, применение полимерных клипс на этапе клипирования пузырного протока и артерии.

Ключевые слова: острый калькулезный холецистит, хронический вирусный гепатит, экспресс тесты, эндогенная интоксикация, полимерные клипсы.

SUMMARY

Kolotvin A. O. Surgical treatment of acute calculouscholecystitis in patients with chronic viral hepatitis. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

A dissertation for a degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.03 surgery (Medicine). Odessa National Medical University, Odessa, 2019. National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik. Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

The dissertation is devoted to the improvement of results of the surgical treatment of acute calculouscholecystitis in patients with chronic viral hepatitis by scientifically substantiated expediency of using early express diagnosis of concomitant chronic viral affections of the liver at the preoperative stage with subsequent targeted appropriate preoperative preparation, therapy in the early postoperative period and optimization of the technique of one of the most important stages of the laparoscopic cholecystectomy (LChE) using clips, which meet modern requirements.

The results of diagnosis and treatment of 1832 patients with acute calculous cholecystitis (ACC) were analyzed in the dissertation for the period from 2012 till 2017. In the first stage, from 2012 to 2014, only a thorough survey was conducted during the preoperative period in order to identify potential risk factors for infection and anamnestic data on the presence of chronic viral hepatitis, diagnosed in the past. In the second stage, from 2015 to 2017, early diagnostic algorithms for the preoperative period, along with the survey, early express tests for antigens and anti-CVH antibodies were introduced. At the first and second stages of hospitalization all patients were studied clinical data, laboratory indices: blood count, biochemical (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin and fractions, total protein), blood clotting time, prothrombin index and international normalized ratio; instrumental examinations were performed (ultrasound diagnostics, esophagogastroduodenoscopy, computed tomography, electrocardiography). In the second stage, to diagnose the severity of the inflammatory process activity and the immune response, determination of the

severity of the endogenous intoxication syndrome was made by calculations of a number of integral leukocyte indices in 27 patients with ACC and CVH. At the third final stage of the study, the results of surgical treatment of patients with AChC ($n = 1832$), including those with CVH ($n = 82$), were analyzed, in whom during LCE, metal and polymer clips were used for clipping the elements of the gallbladder neck. At this stage, the proposed treatment algorithm was performed in patients with ACC with CVH. Depending on the chosen therapeutic regimen in the pre- and postoperative period, patients were divided into two groups: the comparison group ($n = 13$) who received baseline preoperative preparation, while patients ($n = 14$) of the experimental group received the same treatment as patients of the comparison group and additionally arginine glutamate. Thus, 23 (2.3 %) patients were diagnosed with hepatitis infection by the survey from 2012 to 2014 and they formed a control group. Thus, 59 (7.2 %) patients of the main group were diagnosed with chronic liver affection by means of surveys and early express diagnosis during period from 2015 to 2017. One of the most important tasks during surgical intervention is the application of the most minimally traumatic techniques, especially in the presence of CVH. All the above suggests significant advantages when using the polymer clips.

Key words: acute calculouscholecystitis, chronic viral hepatitis, express tests, endogenous intoxication, polymer clips.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ

ЖКХ	– жовчнокам’яна хвороба
ГКХ	– гострий калькульозний холецистит
ХВГ	– хронічний вірусний гепатит
ЛХЕ	– лапароскопічна холецистектомія
ІЗЛК	– індекс зсуву лейкоцитів крові
ІСНЛ	– індекс співвідношення нейтрофільних гранулоцитів та лімфоцитів крові
ЕІ	– ендогенна інтоксикація
ЕФГДС	– езофагофіброгастродуоденоскопія
ЕКГ	– електрокардіографія
ЛІ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації
РВН	– реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів
УЗД ОЧП	– ультразвукова діагностика органів черевної порожнини
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
Rh – ОЧП	– рентгеноскопія органів черевної порожнини