

© Саволюк С.І.

УДК: 617-089:[616.36-008.5+616.36-008.6]: 576.8.077.3

Саволюк С.І.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра хірургії №2 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## ІМУНОЛОГІЧНІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ ВАЖКОСТІ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ НЕПУХЛИННОЇ ОБТУРАЦІЙНОЇ ЖОВТЯНИЦІ, ЩО УСКЛАДНЕНА ПЕЧІНКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

**Резюме.** В роботі аналізуються ранні та віддалені результати хірургічного лікування 510 хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями в залежності від вихідного ступеня важкості гострої печінкової недостатності з позиції оцінки імунологічних маркерів. Встановлено, що по мірі прогресування проявів печінкової дисфункції поглиблюються прояви супресивного типу імунограми, яка обумовлює преморбідний фон для виникнення післяопераційних органних та септичних ускладнень. Здійснено стратифікацію існуючих методів традиційної та малоінвазивної хірургічної корекції з позиції їх впливу на ступінь біліарної автономності та мікробної біліарної транслокації та ризик віддалених ускладнень.

**Ключові слова:** непухлинна обтураційна жовтяниця, імунний статус, супресивний тип імунограми, ранні та віддалені результати хірургічного лікування.

### Вступ

Незадовільні результати хірургічного лікування хворих з непухлинними обтураційними жовтяницями (НПОЖ) обумовлені неузгодженістю поглядів у виборі оптимальних алгоритмів лікувальної тактики щодо періопераційної курації її ускладнень, а саме: гострий гнійний холангіт, біліарний сепсис [Козлов, 2005], гостра печінкова недостатність. Ці гнійно-запальні та органні ускладнення, які є причиною післяопераційної летальності хворих з ускладненим перебігом непухлинної біліарної патології [Heidecke et al., 2000; McDaniel et al., 2007], що наводить на думку про існування сприятливих преморбідних фонових умов [Сидорчук та ін., 2008], які виникають внаслідок НПОЖ, супроводжують її перебіг та їх ступінь посилюється по мірі збільшення тривалості існування неліквідованої НПОЖ [Hiraki et al., 2007]. Останні дослідження провідних фахівців у галузі гепатобіліарної хірургії спрямовані саме на візуалізацію [Wiskonski et al., 2007] та діагностику цих фонових умов [Emonts, Sweer, 2007], їх стратифікацію [Нестеренко, 2007] та розробку превентивних заходів щодо їх профілактики та адекватного лікування [Wolk et al., 2007].

**Мета** дослідження - оцінка показників імунологічної реактивності у хворих з НПОЖ, ускладненими різним ступенем печінкової недостатності, з позиції досягнення оптимальних критеріїв ранніх та віддалених результатів при виборі адекватних тактичних алгоритмів та періопераційного медикаментозного супроводу.

### Матеріали та методи

У статті обговорюються результати хірургічного лікування 510 хворих з НПОЖ, оперованих за період 2005-2012 рр. на клінічних баз кафедри хірургії № 2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Середній вік пацієнтів становив  $61,7 \pm 0,61$ : жінок  $61,6\%$  (314) ( $62,4 \pm 0,79$ ), чоловіків -  $38,4\%$  (196) ( $60,6 \pm 0,96$ ). Хворі працездатного віку (до 60 років) становили  $38,2\%$  (195), після 60 років -  $61,8\%$  (315): 60-69 років - 148 (29%), понад 70 років - 167 (32,8%). У 84% (428) хворих діагностована супутня па-

тологія: по одній - у 37,3% (190), по дві - у 21,6% (110), по три - у 16,7% (85), по чотири - у 8,4% (43), без соматичної патології - 16% (82). Контрольна група - 260 ( $60,6 \pm 0,85$ ): жінок - 63,5% (165) ( $61,8 \pm 1,11$ ), чоловіків - 36,5% (95) ( $58,7 \pm 1,27$ ); основна - 250 ( $62,8 \pm 0,88$ ): жінок - 59,6% (149) ( $63,0 \pm 1,12$ ), чоловіків - 40,4% (101) ( $62,4 \pm 1,40$ ).

Серед причин НПОЖ доля первинного та резидуального холедохолітіазу становила 80,8% (412) та 5,8% (30) хворих (всього - 86,6% (442)), їх поєднання з іншими ускладненнями ЖКХ становила 9,8% (50) та 3,6% (18) хворих (всього - 13,4% (68)). Поєднання холедохолітіазу з тубулярним стенозом становила 3% (15 хворих, з яких за Bismuth I - 9 (1,8%), II - 5 (1,0%), III - 1 (0,2%)), з стриктурами протоків - 4,2% (22 хворих, з яких за Bismuth I - 8 (1,5%), II - 10 (1,9%), III - 4 (0,8%)), зі стенозуючим папілітом - в 2,6% (13). Поєднання резидуального холедохолітіазу зі стриктурами протоків реєстрували у 2% (10 хворих, з яких за Bismuth I - 2 (0,4%), II - 6 (1,2%), III - 2 (0,4%)), зі стенозуючим папілітом - в 1% (5), стенозуванням БДА (ХДА) - в 0,6% (3).

57,6% (294) хворих госпіталізовані після 6 доби, з них до 14 діб - 33,7% (172), після 14 діб - 23,9% (122): до 21 доби - 20,4% (104), після 21 доби - 3,5% (18) хворих. У 73,4% (374) білірубінемія становила  $>100$  мкмоль/л, з них у 42,2% (215) - 101-200 мкмоль/л, у 24,5% (125) - 201-300 мкмоль/л, у 6,7% (34) -  $>301$  мкмоль/л.

Ступінь ГПН визначався за В.А. Вишневським (2003), деталізація легкого ступеня ГПН - за модифікованими критеріями В.П. Зиневича (1986) - група з білірубінемією  $<100$  мкмоль/л розподілена на: 1 група - компенсована стадія ГПН - рівень білірубіну  $<50$ , яка за Астапенко В.Г. (1985), Е.В. Родонезской (2001) визначена як латентна стадія ГПН (62 (12,2%) - контрольна 32 (6,3%), основна 30 (5,9%)); 2 група - субкомпенсована стадія ГПН (легкий ступінь) - білірубінемія 50-100 (74 (14,4%) - контрольна 38 (7,4%), основна 36 (7,0%)). Ста-

дія декомпенсації (101-200) відповідає середньому ступеню ГПН, оскільки рівень 101 засвідчує порушення всіх функцій печінки (215 (42,2%) - контрольна 110 (21,6%), основна 105 (20,6%)), термінальна стадія (>201) - важкій ГПН (159 (31,2%) - контрольна 80 (15,7%), основна 79 (15,5%)).

Враховуючи вплив ГПН та супутньої патології на вихідну тяжкість: задовільний стан 64 (12,5%), середня тяжкість - 254 (49,8%), тяжкий - 172 (33,7%), вкрай тяжкий - 20 (4,0%). За ASA II ступінь 11,4% (58), III - 50,4% (257), IV - 38,2% (195).

Характеристика імунореактивності здійснювалася комплексною оцінкою гуморального та клітинного імунітету та системи неспецифічного захисту.

Аналіз клітинної ланки визначався за кількістю лімфоцитів з їх популяційною та субпопуляційною ідентифікацією методом прямої імунофлюоресценції моноклональними антитілами "Ortho Diagnostic System" загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3) і В-лімфоцитів (CD19), субпопуляції Т-клітинної ланки (Т-хелпери (CD4), Т-супресори (CD8), імунорегуляторного індексу (IPI=CD4/CD8), природних кілерів (NK-клітини) (CD16), активованих лімфоцитів з високоафінним рецептором до ІЛ-2 (CD25) та опосередкований Т-лімфоцитами апоптозу (CD95).

Гуморальний імунітет досліджувався за імуноглобулінами (Ig) G, M та A методом простої радіальної імунодифузії. Неспецифічний захист оцінювався визначенням циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та фагоцитарної активності нейтрофілів. ЦІК оцінювалися за вмістом середньомолекулярних ЦІК при довжині 315 нм після їх попередньої селективної преципітації з сироватки 3,5% поліетиленгліколем. Фагоцитарна активність нейтрофілів оцінювалася згідно фази поглинання (фагоцитарне число та індекс) та фази перетравлення (завершеність фагоцитозу).

Результати дослідження аналізувалися методами дисперсійного, багатofакторного кореляційно-регресійного аналізу та прогнозування з формуванням первинної бази на MS Access 2007, стандартних макросів електронних таблиць MS Excel 2007, спеціалізованих пакетів статистичного аналізу Statistica 5,0.

### Результати. Обговорення

Проаналізовано динаміку імунного профілю в групах у залежності від терміну НПОЖ, рівня загального білірубину та ступеня ГПН.

Оцінюючи динаміку лейкоцитів, встановлено їх зростання в залежності від білірубінемії, ступеню ГПН та тривалості НПОЖ, що виявлялось в зростанні в групах розподілу, порівнюючи значення 1 групи з донорами ( $6,04 \pm 0,34 \times 10^9/\text{л}$ ,  $8,43 \pm 0,36 \times 10^9/\text{л}$ ,  $t=4,83$ ,  $p<0,001$ ) та з порівнянням між показниками наведених груп: 1 та 2 ( $t=5,93$ ,  $p<0,001$ ), 2 та 3 ( $t=5,72$ ,  $p<0,001$ ), 3 та 4 група ( $t=4,88$ ,  $p<0,001$ ).

Аналізуючи динаміку лімфоцитів, виявлено, що є

різниця з значенням донорів ( $1,77 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ ), 2 групи ( $1,54 \pm 0,05$ ,  $p<0,001$ ), 3 ( $1,48 \pm 0,04$ ,  $p<0,01$ ) та 4 ( $1,36 \pm 0,04$ ,  $p<0,001$ ) групи. А ось різниця значень між групами розподілу спостерігалась лише між значенням 4 групи та інших груп: 1 група ( $p<0,001$ ), 2 група ( $p<0,01$ ), 3 група ( $p<0,05$ ), що мало принципове значення для характеристики критичних НПОЖ.

Виконано субпопуляційний аналіз лімфоцитів в межах спостереження маркерів клітинного імунітету та констатовано цілу низку характерних змін. Тенденцією змін Т-лімфоцитів (CD3) є їх зниження відносно донорів ( $57,3 \pm 1,4\%$ ) та 1 групи ( $53,7 \pm 1,1\%$ ,  $t=2,02$ ,  $p<0,05$ ), між показниками в групах розподілу: 1 та 2 ( $t=2,79$ ,  $p<0,01$ ), 2 та 3 ( $t=4,14$ ,  $p<0,001$ ), 3 та 4 групи ( $t=2,19$ ,  $p<0,05$ ).

Динаміка Т-супресорів (CD8) виявила, що їх кількість відносно донорів ( $22,6 \pm 0,74\%$ ) та груп розподілу при госпіталізації не різнилася, лише відмічена тенденція їх збільшення в 3 ( $22,1 \pm 0,25\%$ ) та 4 групах ( $23,4 \pm 0,3\%$ ,  $t=3,33$ ,  $p<0,01$ ).

Спостерігалась різноспрямована динаміка Т-хелперів та Т-супресорів: якщо Т-хелпери зменшувалися, то Т-супресори залишалися без змін, з тенденцією до збільшення лише при критичних НПОЖ, що відобразилося в оцінці імунорегуляторного індексу (IPI=CD4/CD8). Якщо у хворих 1 групи значення IPI не різнилося від донорів ( $1,51 \pm 0,08$  проти  $1,6 \pm 0,1$ ,  $t=0,7$ ,  $p>0,05$ ) і 1 та 2 груп не мали різниці ( $1,51 \pm 0,08$  проти  $1,38 \pm 0,04$ ,  $t=1,46$ ,  $p>0,05$ ), проте, значення 2 групи мало різницю з донорами ( $t=2,04$ ,  $p<0,05$ ), то, починаючи з 3 групи ( $1,2 \pm 0,02$ ), спостерігалась різниця як відносно донорів ( $t=3,92$ ,  $p<0,001$ ), так і відносно 2 групи ( $t=4,03$ ,  $p<0,001$ ). Крім цього, констатована різниця IPI в групах з критичними (4 група -  $1,05 \pm 0,03$ ) та некритичними НПОЖ (1, 2, 3 групи:  $t=4,17$ ,  $p<0,001$ ), що мало значення для характеристики Т-клітинного імунітету при критичних НПОЖ.

Збільшення констатовано для В-лімфоцитів (CD19): з донорами ( $20,6 \pm 0,8\%$ ) та 1 групи ( $22,6 \pm 0,5\%$ ,  $p<0,05$ ), 1 та 2 ( $t=4,06$ ), 2 та 3 ( $t=4,4$ ), 3 та 4 ( $t=6,2$ ,  $p<0,001$ ) груп.

Оцінюючи зміни NK-клітин (CD16) в групах, виявлено, що вже з 1 групи ( $17,4 \pm 0,5\%$ ) спостерігалось їх збільшення з різницею порівняно з донорами ( $15,2 \pm 0,6\%$ ,  $t=2,82$ ,  $p<0,01$ ) та з різницею між 1 та 2 ( $t=3,44$ ,  $p<0,01$ ), 2 та 3 ( $t=4,92$ ,  $p<0,001$ ), а при критичних НПОЖ (4 група) констатовано їх зменшення порівняно як з донорами ( $t=2,98$ ,  $p<0,01$ ), так і з некритичними НПОЖ ( $t=23,8$ ,  $p<0,001$ ), що характеризувало різке пригнічення клітинної ланки при критичних НПОЖ.

Аналізуючи вміст активованих лімфоцитів з високоафінним рецептором до ІЛ-2 (CD25), виявлено, що їх кількість в 1 ( $37,6 \pm 0,7\%$ ) та 2 ( $41,4 \pm 0,6\%$ ) групах збільшувалась, досягаючи максимуму в 2 групі порівняно з донорами ( $t=2,45$ ,  $p<0,05$  для 1 групи), з різницею значень між собою ( $t=4,12$ ,  $p<0,001$ ), що співпадає з збільшенням ІЛ-2. Проте, починаючи з 3 групи ( $35,6 \pm 0,3\%$ ), спостерігалось їх зменшення, не дивля-

чись на те, що концентрація ІЛ-2 в цій групі визначалась максимальною. Вже в 3 групі не було різниці з донорами, хоча різнилися відносно 2 групи ( $t=8,64$ ,  $p<0,001$ ). Зменшення їх кількості відзначалось при критичних НПОЖ ( $32,3\pm 0,4\%$ ) з різницею з 3 групою ( $t=6,6$ ,  $p<0,001$ ), їх кількість менша за донорів ( $t=2,98$ ,  $p<0,01$ ), що співпадало із зменшенням ІЛ-2 при критичних НПОЖ.

Оцінюючи опосередкований Т-лімфоцитами апоптоз (CD95), виявлено прогресивне збільшення, починаючи з 1 групи ( $7,3\pm 0,05\%$ ), коли визначена різниця порівняно з донорами ( $t=3,43$ ,  $p<0,01$ ), досягаючи свого максимуму при критичних НПОЖ (4 групи) ( $8,6\pm 0,04\%$ ) з різницею порівняно з некритичними (1, 2, 3 група) ( $t=7,07$ ,  $p<0,001$  для 3 групи), що пояснює зменшення лімфоцитів при критичних НПОЖ порівняно з некритичними, маючи диференційно-діагностичне значення.

Оцінюючи гуморальний імунітет, виявлено наступні закономірності його змін. Визначаючи ІgA, виявлено, що його кількість в 1 групі не різнилась з референтними, а, починаючи з 2 групи ( $1,6\pm 0,11$ ,  $t=3,07$ ,  $p<0,01$ ), відмічено його зменшення, досягаючи мінімуму при критичних НПОЖ ( $0,7\pm 0,1$ ,  $t=3,57$ ,  $p<0,001$  для 3 групи), що характеризує крайнє пригнічення регіонарного захисту біліарної системи.

Досліджуючи ІgM, виявлена тенденція до збільшення в 1 ( $2,4\pm 0,18$ ), 2 ( $2,9\pm 0,16$ ) групах та досягнення максимуму в 3 групі ( $3,5\pm 0,15$ ) з різницею у донорів ( $1,6\pm 0,15$ ,  $t=3,41$ ,  $p<0,01$  для 1 групи) та між групами розподілу (1 та 2 -  $t=2,08$ ,  $p<0,05$ , 2 та 3 -  $t=2,73$ ,  $p<0,01$ ). У хворих з критичними НПОЖ виявлено різке зменшення ІgM ( $1,7\pm 0,16$ ) порівняно з некритичними ( $t=8,18$ ,  $p<0,001$  для 3 групи), яке досягало донорів ( $t=0,46$ ,  $p>0,05$ ), підкреслюючи важкий ступінь ГПН, неспроможність синтетичної функції печінки щодо гуморального захисту при критичних НПОЖ.

Подібна динаміка відзначалась при аналізі ІgG. Протягом спостереження виявлена тенденція до зростання ІgG вже в 1 групі ( $13,2\pm 0,26$ ,  $t=11,3$ ,  $p<0,001$  для донорів), ця тенденція зберігалась до 3 групи, в яких виявлено максимальне зростання ( $22,3\pm 0,42$ ,  $t=10,56$ ,  $p<0,001$  для 2 групи). Однак, при критичних НПОЖ відзначено стрімке зниження ІgG ( $11,2\pm 0,21$ ) порівняно з некритичними ( $t=23,64$ ,  $p<0,001$  для 3 групи), хоча це значення більше за донорів ( $9,2\pm 0,24$ ,  $t=6,25$ ,  $p<0,001$ ), відображаючи важке пригнічення синтетичної функції печінки, констатуючи її неспроможність.

Спостерігаючи за системою неспецифічного захисту виявлено наступні особливості.

Починаючи з 1 групи ( $10,4\pm 0,52$ ,  $t=4,87$ ,  $p<0,001$ ), виявлено збільшення ЦІК порівняно з донорами ( $6,5\pm 0,61$ ). Діагностовано збільшення ЦІК в усіх групах, причому спостерігалась різниця згідно груп розподілу з максимальним значенням в групі критичних НПОЖ ( $24,8\pm 1,08$ ,  $t=3,84$ ,  $p<0,001$  для 3 групи), характеризуючи різкий ступінь впливу цитопатичної гіпоксії на печінку та ступінь її дисфункції.

Моніторинг імунореактивності при НПОЖ констатував закономірні та обумовлені зміни клітинного та гуморального імунітету та неспецифічного захисту. Прогресуюче зростання білірубінемії та поглиблення важкості ГПН внаслідок тривалого холестазу призводило до зростання лейкоцитозу, ЦІК (непрямий індикатор ступеня гіпоксії печінки), CD95, обумовленого дозозалежним впливом зростання ІЛ-6, CD19, продукції Іg M та G, NK-клітин (CD16) та CD25, динаміка якого тісно пов'язана та напряму залежить від ІЛ-2 (крім критичних НПОЖ, де спостерігалось зменшення CD25, CD16 та дисфункція CD19 з пригніченням синтезу антитіл - падіння Іg M та G, а в випадку з Іg M до рівня нижче за донорів). Це відбувалось на тлі лімфоцитопенії, зменшення (CD3, CD4, що на тлі незмінних CD8, призводячи до зменшення ІРІ, що обумовлюється супресією високих концентрацій ІЛ-6, зменшення ІgA та дисфункції фагоцитів, коли фагоцитарна активність зростає (ФЧ, ФІ), а його ефективність різко знижується (СЗФ).

Зміни показників імунореактивності захоплювали всі ланки імунітету, ступінь яких обумовлюється тривалістю НПОЖ та напряму пов'язана із змінами цитокінів.

Наступним етапом було здійснення регресійного аналізу маркерів імунореактивності з побудовою їх в кореляційні пари з загальним білірубіном для визначення сили їх зв'язку, а оскільки порушення функції печінки з маніфестацією ГПН виникають при білірубінемії  $>100$ мкмоль/л, що є підтвердженням порушень всіх її функцій, то в якості патологічної моделі обрано масив 3 підгрупи для визначення критеріїв розвитку та прогресування печінкової дисфункції.

В ході аналізу між білірубінемією та маркерами імунореактивності виявлено закономірності, обумовлені прогресуванням печінкової дисфункції по мірі поглиблення важкості ГПН: в парі з лейкоцитами ( $r=0,303$ ,  $p<0,01$ ), лімфоцитами ( $r=-0,917$ ,  $p<0,001$ ), CD3 ( $r=-0,985$ ,  $p<0,001$ ), CD19 ( $r=0,592$ ,  $p<0,001$ ), CD4 ( $r=-0,978$ ,  $p<0,001$ ), CD8 ( $r=0,907$ ), CD16 ( $r=0,777$ ,  $p<0,001$ ), CD25 ( $r=0,26$ ,  $p<0,05$ ), CD95 ( $r=-0,997$ ,  $p<0,001$ ), ІgA ( $r=-0,964$ ,  $p<0,001$ ), ІgM ( $r=0,619$ ,  $p<0,001$ ), ІgG ( $r=0,557$ ,  $p<0,001$ ), ЦІК ( $r=0,498$ ,  $p<0,001$ ), ФЧ ( $r=0,737$ ,  $p<0,001$ ), ФІ ( $r=0,23$ ,  $p<0,05$ ), СЗФ ( $r=0,894$ ,  $p<0,001$ ). Встановлено сильний зворотній зв'язок між білірубіном, характеризуючи відповідний ступінь ГПН, та CD95 ( $-0,997$ ), CD3 ( $-0,985$ ), CD4 ( $-0,978$ ), ІgA, відповідального за регіонарний імунітет ( $-0,964$ ), лімфоцити ( $-0,917$ ), доводячи виникнення та прогресування супресивного типу імунорами, який обумовлений гіпербілірубінемією та прогресуванням ГПН та реалізується в лімфоцитопенії на тлі активування апоптозу, зменшенні Т-лімфоцитів за рахунок CD4 та зниження ІgA, регулюючи локальний імунітет і створюючи преморбідний фон для післяопераційних септичних ускладнень та гнійного холангіту. Діагностика сильного прямого зв'язку між білірубіном та зростанням CD8 (0,907) підтвердила обумовлену вихідною важкістю ГПН імуносупресією. Встановлені зв'язки підтвер-

дили доцільність та прогностичне значення IPI в структурі передопераційної діагностики НПОЖ. В підтвердження про преморбідний фон для післяопераційних ускладнень діагностовано сильний прямий зв'язок між ефективністю фагоцитозу (СЗФ) (0,894), засвідчуючи обумовлену холестаазом фагоцитарну дисфункцію. Проведене дослідження довело негативний вплив зростання загального білірубину та обумовленого цим поглиблення важкості ГПН на всі ланки імунітету: лейкоцити (0,303), В-лімфоцити (0,592), NK-клітини (0,777), CD25 (0,26), Ig M (0,619) та G (0,557), ЦІК (0,498), ФЧ (0,737), ФІ (0,23).

Проведений аналіз імунореактивності констатував супресивний тип імунограми. Ці зміни характеризуються негативним впливом на всі характеристики клітинного імунітету та систем, які забезпечують регіонарний захист від мікробної транслокації (фагоцитарна дисфункція, IgA, NK-клітини), ступінь яких посилюється наявною стадією імунодефекту в цитокінових змінах, що доводить існування преморбідного фону для післяопераційних септичних ускладнень та вимагає корекції шляхом реалізації оптимізованого періопераційного лікування з технологіями регіонарного впливу. Сумарні негативні зміни імунореактивності та системного запалення, що перебувають в динамічній взаємозалежній рівновазі, враховуючи прямі дозозалежні впливи на імунітет ІЛ-2 та ІЛ-6, є патогенетичним підґрунтям та доказом наявного рівня післяопераційних ускладнень та летальності, враховуючи преморбідний статус внаслідок дисфункції системного та регіонарного захисту, що доводить необхідність включення до обов'язкового передопераційного обстеження імунограми, на основі результатів якої буде здійснюватися імунокорекція виявлених порушень.

Аналіз імунного статусу контрольної групи після традиційної передопераційної терапії не діагностувало різниці досліджуваних показників, за виключенням CD8 (Т-супресори), показники яких в усіх групах не різнилися з донорами, тобто по мірі зростання проявів ГПН CD8 не змінювались порівняно з донорами, а супресивний її тип обумовлений зменшенням лімфоцитів, CD4 з змінами IPI на тлі зростання CD95 внаслідок опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу та змінами цитокінів (CD25), що формувало умови для виникнення післяопераційних ускладнень, обумовлюючи доцільність диференційованої неспецифічної (антицитокінова терапія, стимулятори синтезу ендogenous інтерферону, протизапальна терапія, рекомбінантний інтерферон- $\alpha$ -2b - Лаферон, ультрафіолетове опромінення крові) та специфічної імунокорекції в основній групі в періопераційний період (патент № 40158) (імуномодулятор "Поліоксидоній" для некритичних, рекомбінантний ІЛ-2 - ронколейкін - для критичних НПОЖ для корекції диспропорції цитокінів (ІЛ-1, 2, 6) та Т-клітинної ланки (зниження CD3, CD4 поряд із збільшенням CD8), зростання CD19, CD95, IgG, IgM, зменшення CD16, CD25, IgA, дис-

функції фагоцитів).

Порівняння імунітету на момент госпіталізації та після оптимізованої передопераційної терапії основної групи виявило зміну супресивної імунограми та відновлення звичних її пропорцій за рахунок зростання лімфоцитів, CD3, CD19, які в I, II групах досягають значень донорів, CD4 (в I групі до донорів) на тлі нормальних CD8, окрім III групи, коли цей показник є менше донорів з відображенням в IPI, який в I - III групах не різниться від донорів, відновлення CD16, CD25, пов'язаних з ІЛ-2, коли в I та IV групах вони не різнились від донорів.

Подібні зміни характеризували відновлення гуморальної ланки до рівня донорів: I та в II групах Ig M та A, покращувалось функціонування неспецифічного захисту та фагоцитарної активності, коли ФЧ в III групі, ФІ в III та в IV, СЗФ в I, II, III групах. Таким чином, передопераційні консервативні технології дозволяють здійснити ефективну імунну та цитокінову корекцію, що дозволяло здійснювати оперативну корекцію в сприятливих умовах, зменшуючи загрозу післяопераційних ускладнень.

Наступні дослідження спрямовані на з'ясування впливів обраних хірургічних методів на віддалені результати шляхом спостереження окремих імунних маркерів, а саме IgA - маркер системи регіонарного біліарного захисту. З цією метою вивчали IgA в протоковій жовчі через зовнішній чи назобілярний дренаж та в порції С (печінкова жовч) під час дуоденального зондування, оцінювали ступінь існуючої загрози мікробної транслокації та зумовлену цим стимульовану активність гуморальних систем регіонарного біліарного захисту з розробкою способів оцінки наслідків хірургічної корекції ускладненої біліарної патології (патент № 65157). Порівняльне спостереження за IgA жовчі в контрольній групі після ліквідації причинної біліарної патології різними хірургічними методами з позиції впливу на функцію ВДС та автономність біліарної системи в віддаленому терміні дозволило їх стратифікувати в залежності від змін загрози мікробної транслокації та ступеню віддаленої безпечності: 1) зовнішнє дренирування холедоха з реалізацією як в лапароскопічному, так і в лапаротомному варіанті (сфінктерозберігаючий), 2) ендоскопічне стентування та папілотомія (сфінктерощадний), 3) ендоскопічна папілосфінктеротомія (сфінктероруїнуючий), 4) холедоходуоденоанастомоз (сфінктеровиключаючий).

## Висновки та перспективи подальших розробок

1. Динаміка показників імунного статусу у хворих з НПОЖ визначаються стадією печінкової дисфункції, відповідним ступенем обумовленої ГПН та терміном існування біліарної гіпертензії.

2. Імунний статус хворих з НПОЖ характеризується супресивним типом імунограми, прогредієнтність змін показників якої визначається стадією печінкової дис-

функції та ступенем ГПН.

3. Комплекс періопераційної консервативної терапії повинен включати обов'язкову корекцію супресивних змін імунного статусу для зменшення ризику виникнення післяопераційних ускладнень, що створить основу для покращення ранніх результатів хірургічної корекції.

4. Оцінка віддалених результатів лікування з позиції ризику біліарної транслокації стратифікує за ступенем післяопераційної безпеки та прийнятності віддалених результатів всі існуючі хірургічні методи, що обґрунтовує вибір оптимальних тактичних програм та технологій їх реалізації, зменшуючи ризики розвитку віддалених ускладнень (хронічний холангіт), покращуючи комп-

лексні результати.

5. Комплекс передопераційного діагностичного алгоритму повинен бути доповнений обов'язковим виконанням розгорнутої імунограми, корекцію показників якої необхідно здійснювати на всіх етапах періопераційної курації.

Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення залежності обумовлених впливів цитокінів та змін імунореактивності, які в комплексі формують преморбідний фон для ускладненого перебігу НПОЖ, засади виникнення та прогресування біліарного сепсису, гнійно-септичних та органних ускладнень, визначаючи ранні та віддалені результати хірургічного лікування.

### Список літератури

- Динаміка змін специфічної імунореактивності при абдомінальному сепсисі /Р.І.Сидорчук, О.І.Івашук, О.В.Михайловський //Acta Medica Leopoliensia. - 2008. - Vol.14, №3. - С. 104-107.
- Козлов В.К. Сепсис: иммунные дисфункции в патогенезе сепсиса. Возможности диагностики /В.К.Козлов // Український журнал екстремальної медицини. - 2005. - №1. - С. 19-25.
- Нестеренко А.Н. Апоптоз нейтрофилов как прогностический критерий лечения хирургического сепсиса /А.Н.Нестеренко //Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - 2007. - №3. - С. 109-110.
- Emonts M. Association between high of blood macrophage migration inhibitory factor, inappropriate adrenal response, and early death in patients with severe sepsis /M.Emonts, F.C.Sweep //Clin. Infect. Dis. - 2007. - №44(10). - P. 1321-1328.
- Heidecke C.D. Immune paralysis of T-lymphocytes and monocytes in postoperative abdominal sepsis. Correlation of immune function with survival /C.D.Heidecke, H.Weighardt, T.Hensler //Chirurg. - 2000. - №2. - P. 159-165.
- Interleukin-18 restores immune suppression in patients with nonseptic surgery, but not with sepsis /S.Hiraki, M.Kinoshita, H.Tsujimoto [et al.] //Am. J. Surg. - 2007. - №193(6). - P. 676-680.
- Molecular analysis of inflammatory markers in trauma patients at risk of postinjury complications / D.O.McDaniel, J.Hamilton, M.Brock [et al.] //J. Trauma. - 2007. - №63(1). - P. 147-157.
- Reduced monocytes CD86 expression in postinflammatory immunodeficiency / K.Wolk, C.Hoflich, W.D.Docke [et al.] // Crit. Care Med. - 2007. - №35(2). - P. 458-467.
- The contribution of CD4+ T-regulatory-cells to immune suppression in sepsis / N.Wiskonski, C.S.Chung, Y.Chen [et al.] // Shock. - 2007. - №27(3). - P. 251-257.

**Саволук С.І.**

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ НЕОПУХОЛЕВОЙ ОБТУРАЦИОННОЙ ЖЕЛТУХИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

**Резюме.** В работе анализируются ранние и отдаленные результаты хирургического лечения 510 больных с неопухолевыми обтурационными желтухами в зависимости от исходной степени тяжести острой печеночной недостаточности с позиции оценки иммунологических маркеров. Выявлено, что по мере прогрессирования проявлений печеночной дисфункции усугубляются проявления супрессивного типа иммунограммы, которая обуславливает преморбидный фон для возникновения послеоперационных органних и септических осложнений. Выполнена стратификация существующих методов традиционной и малоинвазивной хирургической коррекции с позиции их влияния на степень билиарной автономности и микробной транслокации, степень риска отдаленных осложнений.

**Ключевые слова:** неопухолевая обтурационная желтуха, иммунный статус, супрессивный тип иммунограммы, ранние и отдаленные результаты хирургического лечения.

**Savoluk S.I.**

### IMMUNOLOGICAL CRITERIA FOR ASSESSING THE SEVERITY AND OUTCOME SURGICAL CORRECTION OF THE NON-TUMOR OBSTRUCTIVE JAUNDICE COMPLICATED BY LIVER FAILURE

**Summary.** In this work the early and late results of surgical treatment of 510 patients with non-cancer obstructive jaundice depending on the initial severity of acute liver failure from the point of assessment of immunological markers are analyzed. It was revealed that the progressions of the symptoms of liver dysfunction are exacerbated manifestation suppressive immunograms type, which determines the premorbid background for the occurrence of postoperative septic complications and organs dysfunction. The stratification of existing methods of traditional and minimally invasive surgical correction in terms of their impact on the degree of autonomy of the biliary and microbial translocation, the risk of long-term complications is performed.

**Key words:** noncancer obstructive jaundice - immune status - suppressive immunograms type - early and late results of surgical treatment.

Стаття надійшла до редакції 23.10.2013 р.

Саволук Сергій Іванович - д.мед.н., доцент кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 0432 67-07-15; savoluk@meta.ua.