



ВЫБОР ОПТИМАЛЬНЫХ СРОКОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ ОСТРОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ С УЧЕТОМ ДВУХФАЗНОГО ТЕЧЕНИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Курбонбоев Б.Н, Салахиддинов К.З.,
Василевский Э.А, Дадабаев О.Т.

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан, Узбекистан

Актуальность

Хирургические исходы острого калькулёзного холецистита определяются не только своевременностью вмешательства, но и индивидуальной интенсивностью воспалительного ответа, варьирующей в широком диапазоне даже при сопоставимых клинических формах заболевания (Салахиддинов С.З., 2021). Ключевыми медиаторами этого ответа являются фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6), действующие в разных временных рамках, TNF- α инициирует ранний провоспалительный каскад в первые часы острого приступа, тогда как IL-6 обеспечивает системный острофазный ответ и его поддержание в послеоперационном периоде (Baumann H., Gauldie J., 1994). Полиморфизм G308A в промоторной области гена TNF- α (rs1800629) сопровождается гиперэкспрессией белка и ассоциирован с ускоренным прогрессированием деструкции стенки желчного пузыря (Shields A.M. et al., 2011). Полиморфизм C174G в промоторной зоне гена IL-6 (rs1800795) связан с повышенной транскрипционной активностью у носителей аллеля G и предрасполагает к развитию пролонгированного послеоперационного воспаления (Fishman D. et al., 1998).

Целью нашего исследования являлось определение роли данных генетических вариантов в развитие предоперационного и послеоперационного воспалительного процесса или их совместное носительство формирует качественно иную клиническую картину. Эти данные непосредственно влияют как на выработку персонализированной предоперационной тактики, так и на послеоперационное ведение пациентов. В отечественной и зарубежной литературе данные на эту тему применительно к хирургии острого холецистита в узбекской популяции Ферганской долины отсутствуют, что определяет актуальность настоящей работы.

Материалы и методы

В наше исследование были включены 97 пациентов с острым калькулёзным холециститом, госпитализированных в экстренном порядке в хирургические отделения трёх филиалов РНЦЭМП (Андижан, Фергана, Наманган) в 2021-2025 гг. Для сравнительного анализа хирургических результатов привлечена ретроспективная группа (n=184, 2016-2020 гг., стандартная клиническая тактика без генотипирования). Генотипирование по локусам TNF- α G308A (rs1800629) и IL-6 C174G (rs1800795) выполнено методом

ПЦР в режиме реального времени (Applied Biosystems 7500 Fast) на базе лаборатории генетики РСНПМЦ гематологии Узбекистана. Пациенты были разделены на четыре генотипические группы: в первой группе у больных были выявлены оба протективных генотипа GG гена TNF- α и CC гена IL-6 (n=28); во второй группе - только рисковый генотип GG гена IL-6 (n=18); в третьей группе - рисковый генотип AA гена TNF- α (n=13) и в четвёртой группе 4 - оба рисковых генотипа генов TNF- α и IL-6 (n=38). В процессе исследования нами определялся срок от появления симптомов ОХ до формирования плотного паравезикального инфильтрата (часы) и уровень С-реактивного белка на 3-и сутки после операции (мг/л). Так же нами была определена частота конверсий ЛХЭ в ОХЭ, частота раневых осложнений, средний послеоперационный койко-день. Статистический анализ проведён в SPSS 26.0 с применением однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и критерия χ^2 , различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Время до формирования паравезикального инфильтрата значительно различалось между группами (ANOVA: $F=28,4$; $p < 0,001$): группа 1 - $21,2 \pm 2,3$ ч; группа 2 - $19,8 \pm 2,1$ ч ($p=0,42$); группа 3 - $9,6 \pm 1,7$ ч ($p < 0,001$); группа 4 - $7,1 \pm 1,4$ ч ($p < 0,001$). Эти данные показывают, что именно носительство рискового аллеля TNF- α , а не IL-6, определяет скорость предоперационной деструкции стенки желчного пузыря. Гиперэкспрессия TNF- α в первые часы после обтурации пузырного протока запускает стремительную вазодилатацию и ишемию ещё до того, как IL-6-зависимые механизмы успевают включиться в воспалительный процесс (Shields A.M. et al., 2011). Данное разграничение временных рамок является принципиальным для понимания динамики развития ОХ.

В результате проведённого нами исследования было определено что в послеоперационном периоде развитие воспаления оказалось следующим. Уровень СРБ на 3-и сутки составил в первой группе - $24,8 \pm 5,4$ мг/л; во второй группе 2 - $67,3 \pm 11,4$ мг/л ($p < 0,001$); в третьей группе - $31,6 \pm 7,1$ мг/л ($p=0,12$); в четвёртой группе 4 - $88,4 \pm 14,2$ мг/л ($p < 0,001$). Послеоперационная гиперпродукция СРБ детерминирована носительством рискового аллеля IL-6, а не TNF- α , что полностью согласуется с биологической ролью IL-6 как главного индуктора острофазного печёночного синтеза (Baumann H., Gauldie J., 1994; Fishman D. et al., 1998).

Клиническое значение двухфазной модели воспаления нашло отражение в конкретных хирургических показателях. Частота конверсий ЛХЭ в ОХЭ в четвёртой группе составила 15,8% против 0% в группе 1 ($p < 0,01$). Частота раневых нагноений в четвёртой группе достигла 23,7% против 0% в группе 1 ($p < 0,001$). Среднее значение послеоперационных койко-дней в четвёртой группе составило $8,9 \pm 1,4$ дней против $3,8 \pm 0,5$ суток в первой группе ($p < 0,001$). По сравнению с ретроспективными данными (n=184) применение персонализированного алгоритма позволило снизить частоту послеоперационных осложнений с 19,4% до 6,2% ($p < 0,001$) и летальность с 4,8% до 1,0% ($p < 0,05$).

Предложенная двухфазная концепция позволяет дифференцировать клинически значимые действия двух исследованных нами генотипов. Ген TNF- α

определяет течение предоперационного воспалительного процесса, а генотип IL-6 - послеоперационным воспалительным. Это разграничение обосновывает индивидуализацию как предоперационной тактики (выполнение срочной ЛХЭ у носителей рискового аллеля TNF- α в первые 6-12 ч), так и послеоперационного ведения больных (продолжительная антибиотикотерапия, активный мониторинг раны у носителей рискового аллеля IL-6). Пациенты с комбинацией рисковых аллелей обоих генов нуждаются в персонализированном активном ведении как пред-, так и послеоперационного периода (Натрошвили И.Г., 2020). Данные выводы позволяют оптимизировать тактику ведения больных с ОХ, а так же улучшить результаты оперативного лечения.