

Патофизиологические особенности анестезиологического обеспечения при холецистэктомии

Е. Н. Салех

Одесский национальный медицинский университет

Pathophysiological peculiarities of anesthesiological support while cholecystectomy performance

E. N. Salekh

Odessa National Medical University

Изучение заболеваний желчного пузыря (ЖП) и желчевыводящих путей (ЖВП) остается актуальной проблемой для современной клинической медицины, что обусловлено высокой частотой данного вида патологии, а также наличием дискуссионных вопросов касательно тактики лечения и, в частности, проведения антибактериальной терапии (АБТ) [1]. Среди причин возникновения осложнений при заболеваниях билиарного тракта холецистит занимает доминирующее место и является третьей из основных причин экстренной госпитализации в хирургическое отделение [2]. Согласно статистике в индустриально развитых странах хроническим холециститом страдает 10 – 20% взрослого населения [3], к тому же отмечают неуклонное «омоложение» данной патологии [4]. Оперативное вмешательство является вариантом выбора в лечении холецистита. Поэтому неслучайно значительная часть публикаций последних лет по данной проблеме имеет хирургическую направленность.

Следует заметить, что важную роль в успешности оперативного вмешательства, независимо от применяемой технологии, играет анестезиологическое обеспечение. Несмотря на внедрение в хирургическую практику более щадящих методов оперативного вмешательства, таких как лапароскопическая холецистэктомия, химическая агрессия на организм пациента в интраоперационном периоде остается довольно высокой. Тем не менее этому аспекту проблемы исследователи уделяют недостаточное внимание, что может иметь негативные последствия для пациента как на этапе оперативного вмешательства, так и на стадии выздоровления.

Анестезиологическое обеспечение является не только одним из обязательных предикторов успешности оперативного вмешательства, но и фактором, активно влияющим на реакцию организма больного на всех этапах лечения: от предоперационной подготовки до полного восстановления, поэтому важно проследить все эти этапы с акцентом на арсенал применяемых анестетиков и их потенциальное влияние.

Цель настоящего обзора – проведение мета-анализа доступных литературных источников за последние полтора десятилетия для уточнения патогенетических механизмов развития заболевания как основы разработки рациональных путей и способов анестезиологического

обеспечения, предотвращения негативных последствий в раннем и отдаленном периоде, оптимизации процесса выздоровления и реабилитации. Изучено 250 источников, из которых после предварительного ознакомления отобраны 140, имевшие непосредственное отношение к патогенезу развития холецистопатии и методов ее лечения. Проанализированная информация была сгруппирована по вопросам, характеризующим прямо либо косвенно анестезиологическое обеспечение и связанные с ним осложнения.

Острый калькулезный холецистит (ОКХ) – одно из наиболее распространенных осложнений ЖКБ, его диагностируют у более 90% больных с ЖКБ [5]. В возрасте до 50 лет ОКХ выявляют у женщин в 3 раза чаще, чем у мужчин [6]. У мужчин ОКХ развивается в более старшем возрасте, когда уже есть несколько сопутствующих заболеваний [7].

Широкомасштабными эпидемиологическими исследованиями установлены основные факторы риска развития ЖКБ: наследственность, избыточная масса тела, гиперлипидемия, женский пол [8]. К ним следует добавить такие: стремительное снижение веса, пожилой возраст, беременность, прием пероральных контрацептивов, лечение эстрогенами, цефтриаксоном [9], соматстатином, уменьшение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышение концентрации триглицеридов в крови, парентеральное питание, заболевания дистального отдела кишечника, сахарный диабет, болезнь Крона и другие паттерны [10, 11]. Большое количество публикаций посвящено возникновению холецистита на фоне применения инкретинов – препаратов, содержащих глюкагоноподобный пептид 1, для лечения сахарного диабета II типа. Упомянутый пептид вызывает снижение моторики пищеварительной системы, такой же эффект он оказывает и на ЖВП [12]. Выявлено повышенную экспрессию циклооксигеназы–2 (ЦОГ–2) в гладкомышечных, стромальных и эпителиальных клетках у больных с хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) и сделан вывод о том, что повышенная экспрессия ЦОГ–2 является одним из факторов болевого синдрома, утолщения стенки и развития гипомоторики ЖП, гиперсекреции гликопротеинового муцина, который способствует формированию билиарного сладжа в просвете ЖП [13].

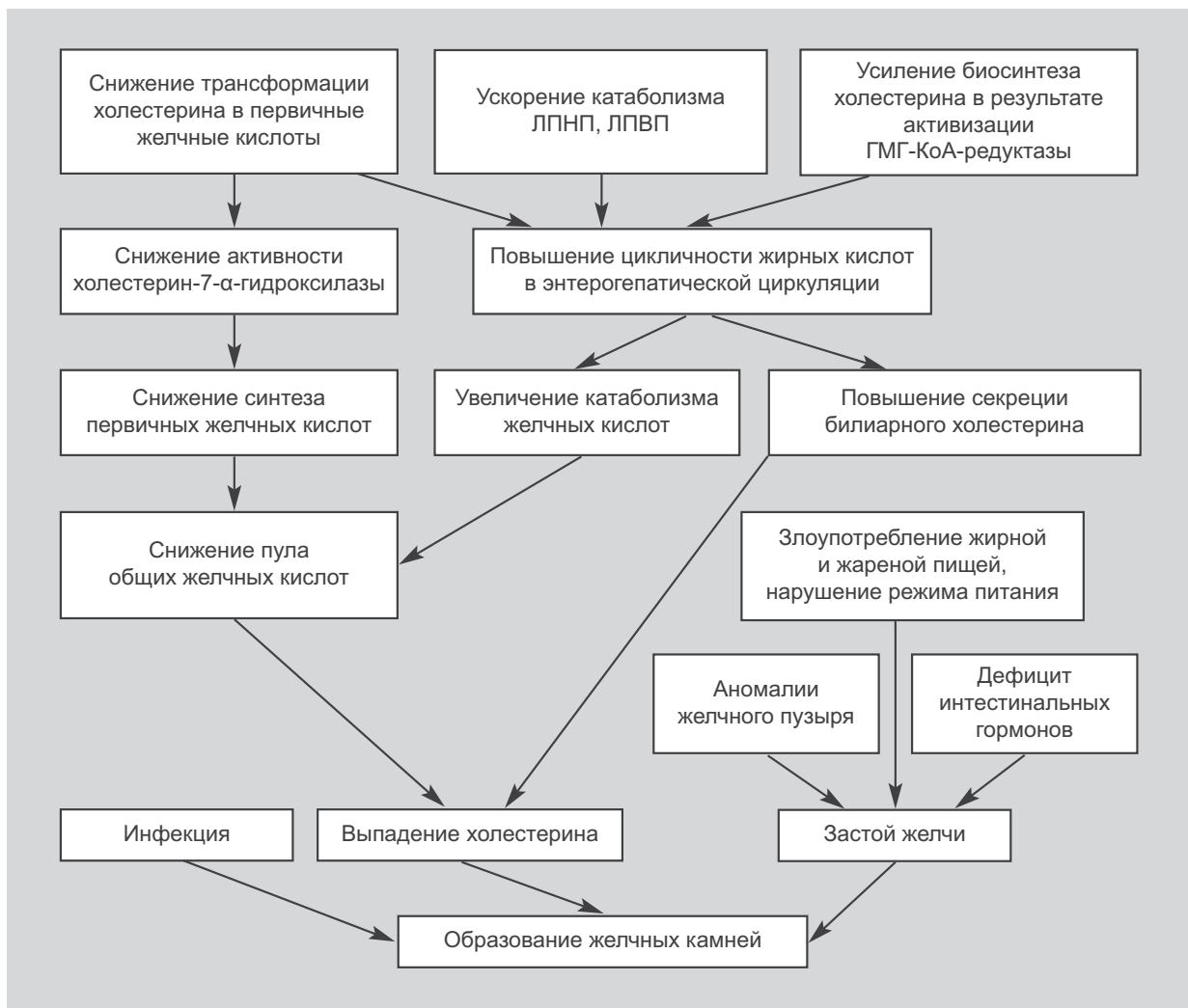
Острый холецистит чаще всего бывает калькулезным по генезу, причиной которого является обструкция ЖП камнями [14]. В процессе камнеобразования участвуют застой желчи, который может быть механическим (аномалии желчного пузыря), функциональным (редкий прием пищи, злоупотребление жирной и жареной пищей), эндокринным (дефицит кишечинальных гормонов при дуоденитах), а также вызванным выпадением холестерина и сопутствующей либо инициальной инфекцией. У 60 – 80% больных камни имеют холестериновую и смешанную природу, что дает право рассматривать холецистолитиаз как комплекс метаболических нарушений в печени и ЖП. У больных с ЖКБ обнаружено снижение концентрации ЛПВП и увеличение уровня триглицеридов в сыворотке крови, что способствует повышению количества свободного холестерина в печени и секретию его в печеночную желчь.

На основе проведенного мета-анализа мы внесли некоторые уточнения и добавления к обобщенной схеме патогенеза образования желчных камней (см. рисунок).

Из представленных на рисунке данных видно, что патогенез ЖКБ имеет полиэтиологическую природу [15] и многоэтапное течение. При этом ведущие позиции занимают алиментарно обусловленный холестаз, гипер-

холестеринемия, первичное либо вторичное инфицирование. Холестерин является важным компонентом нормального функционирования центральной нервной системы (ЦНС), обеспечивая передачу информации через синапс, влияет на функцию рецепторов. При проведении анестезиологического обеспечения мишенью как для ингаляционных, так и для внутривенных анестетиков, являются мембраны нейронов. Конформационные изменения в структуре мембран влияют на функцию ионных каналов и ферментов, вызывая постсинаптическое торможение активности нейронов [14], что в свою очередь при длительной или повторной экспозиции чревато развитием когнитивной дисфункции. Холестерин оказывает противоположный эффект, стабилизируя липидный бислой, обеспечивает нормальное функционирование ионных каналов, тем самым проявляя защитный эффект на когнитивную функцию [16]. С другой стороны, липиды ответственны за последующее перераспределение внутривенных анестетиков в силу их высокой липофильности, что приводит к снижению клиренса и удлинению периода полувыведения данных препаратов у пациентов с ожирением.

Перенасыщенная холестерином и желчными кислотами желчь вызывает асептическое воспаление слизи-



Патогенез образования желчных камней.

стой ЖП, стимулюючи при цьому секрецію глікопротеїнового муцина. Внутрішнім активатором даного процесу можуть виступати продукти перекисного окислення ліпідів (ПОЛ).

Гіперсекреція глікопротеїнового муцина збільшує пристіночний шар слизи, формуючи вязко-еластичний гель, в якому відбувається агрегація холестерин-насичених фосфоліпідних везикул і преципітація кристаллів моногідрата холестерину і білірубіната кальцію, в результаті чого формуються біліарний сладж і матриці холестеринових жєлчних каменєв. Исследования препаратєв стєнок ЖП, полученных в результате холецистэктомии у больных с ОКХ, выявило повышенное содержание простагландинов [10], что подтверждает роль воспалительных реакций различного генеза в патогенезе холецистопатии. Возникающее в ЖП при застое желчи воспаление носит первоначально асептический характер. Однако в дальнейшем может присоединиться бактериальная инфекция (в 50 – 85% наблюдений). Среди микрофлоры доминируют энтеробактерии, энтерококки, анаэробы [17]. Поскольку энтеробактерии принимают участие в патогенезе и прогрессировании острого холецистита, основным патогенным видом в большинстве наблюдений была кишечная палочка [18]. Это отчетливо прослеживается по спектру микроорганизмов (МО), выделенных из культуры желчи у пациентов с острой билиарной инфекцией [19] (см. таблицу).

Из приведенных в таблице данных видно, что среди грамотрицательных МО почти в половине наблюдений высевали кишечную палочку, а среди грамположительных более 40% составляли кокковые формы, причем около трети – энтерококки.

При остром холецистите возникают условия для прогрессирования инфекционного процесса, особенно у ослабленных больных. Поэтому основной задачей АБТ при остром холецистите является ограничение местного воспалительного процесса и предупреждение развития системной септической реакции [20, 21]. Необходимое назначение антибактериальных препаратов ведет к алергизации, бактериальной резистентности, токсическому воздействию на организм. Поэтому при

назначении антибиотиков следует учитывать, кроме вида возбудителя, фармакокинетику и фармакодинамику препарата, состояние функции почек и печени, токсичность препарата, алергологический анамнез пациента, предшествующее применение антибиотиков [22]. Все это не снижает значимости АБТ в лечении острого холецистита.

Согласно Токийским рекомендациям 2013 г. АБТ должна быть начата до проведения оперативного вмешательства и прекращена не ранее 24 ч при легком течении, а при II и III степени тяжести антибиотики следует применять до появления признаков регрессии инфекционного процесса [23]. Наиболее эффективными и часто применяемыми антибиотиками у больных с воспалительными заболеваниями билиарного тракта являются препараты групп цефалоспоринов, карбапенемов, аминогликозидов [24, 25].

Доминирование определенной микрофлоры оказывает влияние на показатели течения заболевания, виды и быстроту развития осложнений, а также определяет состав лечебных мероприятий, прежде всего назначаемых антибиотиков. В то же время само выявление у пациентов признаков инфицирования билиарной системы представляет определенные трудности. В этой связи необходимо напомнить, что согласно классификации В. С. Савельева и Э. П. Думпе [26] в зависимости от формы воспалительного процесса (катаральная, флегмонозная, гангренозная, гангренозно-перфоративная) течение может быть неосложненным (катаральным, флегмонозным, гангренозным) либо осложненным (околопузырный инфильтрат, околопузырный абсцесс, прободение, в том числе прикрытое, перитонит прободной, выпотной, желтуха, холангит, наружный желчный свищ, внутренние, панкреатит). Кроме того, согласно Токийским рекомендациям 2013 г. выделяют три степени тяжести течения острого холецистита (легкую, средней тяжести и тяжелую, классы I – III соответственно) [7]. У 90% пациентов ОКХ имеет легкое и средней степени тяжести течение [27].

Методы и принципы лечения острого холецистита варьируют в разных медицинских центрах и разных странах мира. К примеру, в США наиболее распространенным методом лечения является ранняя лапароскопическая холецистэктомия, которая считается «золотым стандартом» лечения острого холецистита [14, 28]. В Европе оперативному вмешательству предшествует консервативная терапия, включающая голод, антибиотики и внутривенную инфузию. Однако согласно новым подходам, основанным на принципах доказательной медицины, подтверждена эффективность и безопасность ранней лапароскопической холецистэктомии, за исключением пациентов с высокой степенью риска смерти [29, 30]. По мнению ряда авторов, ранняя холецистэктомия (в первые 24 – 72 ч) у пациентов, госпитализированных с диагнозом острый холецистит, является более предпочтительной, так как снижает длительность госпитализации, частоту развития осложнений, в том числе билиарного панкреатита [31, 32], особенно у больных с I и II степенью тяжести острого холецистита [33, 34], при этом используется меньше антибиотиков [35].

| МО, выделенные из культуры желчи у пациентов с острой билиарной инфекцией | |
|--|----------------------|
| Виды МО | Частота выявления, % |
| Грамотрицательные | |
| Escherichia coli | 31 - 44 |
| Klebsiella spp. | 9 – 20 |
| Pseudomonas spp. | 0,5 – 19 |
| Enterobacter spp. | 5 – 9 |
| Acinetobacter spp. | - |
| Citrobacter spp. | - |
| Грамположительные | |
| энтерококки | 3 – 34 |
| стрептококки | 2 – 10 |
| стафилококки | - |
| анаэробы | 4 – 20 |
| другие | - |

Послеоперационное течение заболевания у пожилых пациентов и больных, находящихся в критическом состоянии, имеет определенные особенности. У пожилых пациентов высокая частота послеоперационных осложнений, что объясняется наличием сопутствующей патологии, а также снижением резервных возможностей организма. Нередко консервативное лечение у этих больных имеет лучший результат [36].

Острый холецистит у больных с высокой степенью анестезиологического риска зачастую имеет неблагоприятный прогноз, оперативное вмешательство, особенно лапароскопическая холецистэктомия, в связи с негативным влиянием пневмоперитонеума и общего обезболивания сопровождается высокой летальностью [37]. Проведен ряд исследований, целью которых было определение тактики лечения таких больных, сделан вывод, что АБТ и чрескожная холецистостомия являются эффективным и безопасным видом лечения у такой категории пациентов, позволяющим провести декомпрессию и санацию ЖП [38, 39].

Так как холецистэктомия, несмотря на положительные результаты консервативной терапии [40, 41], является методом выбора, переход от консервативного к оперативному лечению выдвигает задачу оптимизации анестезиологического обеспечения, в первую очередь в сочетании с противовоспалительной и антимикробной терапией. Совместимость разных форм анестезиологического воздействия с этими лечебными мероприятиями остается малоизученной. Между тем сам факт возникновения осложнений может быть взаимообусловленным полной или частичной несовместимостью применяемых мер.

Анализ показал, что холецистопатия является важным разделом в хирургии системы органов пищеварения. Она имеет полиэтиологический характер, сложное течение и требуют тщательного индивидуального подхода как в решении задач и построении плана хирургического вмешательства, так и в проведении анестезиологического обеспечения. В этом плане следует обратить внимание в каждом конкретном наблюдении не только на выбор анестетика, но и на задачи общего анестезиологического обеспечения. При этом первоочередными к решению вопросам являются оценка состояния липидного обмена и его регуляция, наличие признаков инфицирования желчных путей и видовой состав микрофлоры. Важный элемент при подготовке пациента к операции и на этапах послеоперационного лечения – оценка состояния реактивности организма, исключение развития сенсбилизации и аутоиммунных реакций, что является содержанием комплексного подхода к проведению успешного анестезиологического обеспечения данной категории больных. Ряд аспектов этой проблемы недостаточно освещен в литературе и требует дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

References

1. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, Peitzmann AB, Fingerhut A, Catena F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2016;(14):11–24.
2. Pavlovskiy MP, Kolomiitsev VI, Havrysh YaI, Shakhova TI. Maloinvaziine likuvannia khvorykh na hostryi kholestsystyt, uskladneniy pery-

3. tonitom i kholanhitom. *Ukrainskyi zhurnal khirurgii.* 2011;4(13):33–7. [In Ukrainian].
3. Riabushko MM. Efektyvnist preparatu yantamoi kysloty u khvorykh na khronichnyi nekalkuloznyi kholestsystyt u vikovomu spektri. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 2013;1(102):188–91. [In Ukrainian]
4. Volevach LV, Hismatullina GYa, Iksanova GR, Byichenkova MA, Gazieva AT. Sovremennyye podhodyi k lecheniyu zabolevaniy biliarnoy sistemyi u lits molodogo vozrasta s izbytochnym vesom. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2014;9(1):3–38. [In Russian].
5. Pellegrini P, Campana JP, Dietrich A, Goransky J, Glinka J, Giunta D, et al. Protocol for extended antibiotic therapy after laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis (Cholecystectomy Antibiotic Randomised Trial, CHART). *BMJ Open.* 2015;5(11).
6. Halpin V, Gupta A. Acute cholecystitis. *BMJ Clin Evid.* 2011;20.
7. Nikfarjam M, Harnaen E, Tufail F, Muralidharan V, Fink MA, Starkey G, et al. Sex differences and outcomes of management of acute cholecystitis. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* 2013;23(1):61–5.
8. Vinnik YuS, Serova EV, Andreev RI, Leyman AV, Struzik AS. Konservativnoe i operativnoe lechenie zhelchnokamennoy bolezni. *Fundamentalnyie issledovaniya.* 2013;9:954–58. [In Russian].
9. Becker CD, Fischer RA. Acute cholecystitis caused by ceftriaxone stones in an adult. *Case Rep Med.* 2009;9.
10. Tyuryumin YaL, Shanturov VA, Tyuryumina EE. Patogenez i lechenie holesterinovogo holetsistolitiya. *Byulleten VSNtS SO RAMN.* 2012;2(84):181–86. [In Russian].
11. Abraham S, Rivero HG, Erlikh IV, Griffith LF, Kondamudi VK. Surgical and nonsurgical management of gallstones. *Am Fam Physician.* 2014;89(10):795–802.
12. Pizzimenti V, Giandalia A, Cucinotta D, Russo GT, Smits M, Cutroneo PM, et al. Incretin-based therapy and acute cholecystitis: a review of case reports and Eudra Vigilance spontaneous adverse drug reaction reporting database. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(2):116–18.
13. Tyuryumin YaL, Kozlova NM, Tyuryumina EE. Patogeneticheskoe lechenie (tselekoksisib i ursodezoksiholevaya kislota (UDHK)) bolnyih hronicheskim holetsistitom s biliarnym sladzhem. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2010;3(1):184–5. [In Russian].
14. Knab LM, Boller AM, Mahvi DM. Cholecystitis. *Surg Clin North Am.* 2014;94(2):455–70.
15. Elwood DR. Cholecystitis. *Surg Clin North Am.* 2008;88(6):1241–52.
16. Hohsfield LA, Ehrlich D, Humpel C. Cholesterol diet counteracts repeated anesthesia/infusion-induced cognitive deficits in male Brown Norway rats. *Neurobiol Learn Mem.* 2013;106:154–62.
17. Liu J, Yan Q, Luo F, Shang D, Wu D, Zhang H, et al. Acute cholecystitis associated with infection of Enterobacteriaceae from gut microbiota. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(9).
18. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE, Bouchillon SK, Biedenbach D, Hackel M. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010–2011. *Chemother.* 2015;27(2):67–73.
19. Salvador V, Lozada M, Consunji R. Microbiology and antibiotic susceptibility of organisms in bile cultures from patients with and without cholangitis at an Asian Academic Medical Center *Surg Infect.* 2011;12:105–11.
20. Bornscheuer T, Schmiedel S. Calculated Antibiosis of Acute Cholangitis and Cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;30(5):297–302.
21. Gomi H, Solomkin JS, Takada T, Strasberg SM, Pitt HA, Yoshida M, et al. TG13 antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. Tokyo Guideline Revision Committee. 2013;20(1):60–70.
22. Fuks D, Cossé C, Régimbeau JM. Antibiotic therapy in acute calculous cholecystitis. *J Visc Surg.* 2013;150(1):3–8.
23. Stepanov YuM, Skyrda IYu, Hladun VM. Antybakterialna terapiia hostroho kholestsystytu ta kholanhitu (za tokiiskymy rekomendatsiyamy, 2013). *Hastroenterolohiia.* 2015;2(56):108–18. [In Ukrainian].
24. Hawser S, Hoban DJ, Badal RE. Epidemiology and antimicrobial susceptibility of Gram-negative aerobic bacteria causing intra-abdominal infections during 2010–2011. *J Chemother.* 2015;27(2):67–73.
25. Torres A, Llinares P, Turegano F, Martín-Pérez E, Lobo E, Martín-Antona E, et al. Clinical experience with ertapenem in the treatment of infections of the biliary tract in daily practice in five Spanish hospitals. *J Chemother.* 2012;24(6):338–43.

26. Savelev VS, Abakumov MM, Bakuleva LP. Rukovodstvo po neotlozhnoy hirurgii organov bryushnoy polosti (pod red. V.S.Saveleva). Moskva: Meditsina; 1986. 608 p. [In Russian].
27. Regimbeau JM, Fuks D, Pautrat K, Mauvais F, Haccart V, Msika S, et al. Effect of postoperative antibiotic administration on postoperative infection following cholecystectomy for acute calculous cholecystitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(2):145–54.
28. Hadi YB, Waqas M, Umer HM, Alam A, Alvi AR, Khan MR, et al. Bacterobilia in acute cholecystitis: Bile cultures' isolates, antibiotic sensitivities and antibiotic usage. A study on a Pakistani population. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(10):50–2.
29. Keus F, Gooszen HG, van Laarhoven CJHM. Open, small–incision, or laparoscopic cholecystectomy for patients with symptomatic cholelithiasis. An overview of Cochrane Hepato–Biliary Group reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009;4:134.
30. Miura F, Takada T, Strasberg SM, Solomkin JS, Pitt HA, Gouma DJ, et al. TG13 flowchart for the management of acute cholangitis and cholecystitis. Tokyo Guidelines Revision Committee J. *Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013;20(1):47–54.
31. Brooks KR, Scarborough JE, Vaslef SN, Shapiro ML. No need to wait: an analysis of the timing of cholecystectomy during admission for acute cholecystitis using the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program database. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):167–73.
32. Bouwense SA, Besselink MG, van Brunschot S, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schepers NJ, et al. Pancreatitis of biliary origin, optimal timing of cholecystectomy (PONCHO trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;26(13):225.
33. Bagla P, Sarria JC, Riall TS. Management of acute cholecystitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(5):508–13.
34. Schuld J, Glanemann M. Acute Cholecystitis. *Viszeralmedizin*. 2015;31(3):163–5.
35. Murata A, Okamoto K. Preoperative antimicrobial therapy for patients with cholecystectomy for acute cholecystitis based on the administrative database associated with the Diagnosis Procedure Combination system. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2012;109(7):1197–203.
36. Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, et al. Systematic review of the clinical and cost effectiveness of cholecystectomy versus observation/conservative management for uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis. *Surg Endosc*. 2015;29(3):637–47.
37. McGillicuddy EA, Schuster KM, Barre K, Suarez L, Hall MR, Kaml GJ, et al. Non–operative management of acute cholecystitis in the elderly. *Br J Surg*. 2012;99(9):1254–61.
38. Zhigaev GF, Krivigina EV, Ryabov MP. Vybor taktiki lecheniya ostrogo holetsistita u bolnykh povyishennogo operatsionnogo riska. *Byulleten VSNTs SO RAMN*. 2011;1(77):57–60. [In Russian].
39. Gu MG, Kim TN, Song J, Nam YJ, Lee JY, Park JS. Risk factors and therapeutic outcomes of acute acalculous cholecystitis. *Digestion*. 2014;90(2):75–80.
40. Charlotte S. Loozen, Jelmer E. Oor, Bert van Ramshorst. Conservative treatment of acute cholecystitis: a systematic review and pooled analysis *Surgical Endoscopy* February. 2017;31(2):504–15.
41. Brazzelli M, Cruickshank M, Kilonzo M, Ahmed I, Stewart F, McNamee P, et al. Clinical effectiveness and cost–effectiveness of cholecystectomy compared with observation/conservative management for preventing recurrent symptoms and complications in adults presenting with uncomplicated symptomatic gallstones or cholecystitis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18(55):1–101.