

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В СТЕНКИ ЖЁЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ОСТРОМ КАЛЬКУЛЕЗНОМ ХОЛЕЦИСТИТЕ

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

Андижанский государственный медицинский институт, Андижан,
Узбекистан

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18889937>

Актуальность

Острый калькулёзный холецистит (ОХ) занимает второе место среди неотложных хирургических заболеваний брюшной полости и является причиной более 200 000 экстренных холецистэктомий ежегодно в странах Европейского союза (Gallaher J.R., Charles A., 2022). Прогрессирование воспалительного процесса от флегмонозного к гангренозному и перфоративному холециститу определяется не только бактериальной агрессией, но прежде всего нарушением микроциркуляции в стенке желчного пузыря (ЖП) (Натрошвили И.Г., 2020). Считается, что как только ишемия стенки ЖП становится необратимой, антибактериальная терапия не предотвращает развитие её некроза (Adachi T. et al., 2022). В физиологических условиях ответом на локальную гипоксию является активация системы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), который стимулирует ангиогенез, восстанавливает капиллярную перфузию и ограничивает зону ишемического повреждения (Ferrara N. et al., 2003). Полиморфизм C936T в 3'-нетранслируемой области гена VEGFA (rs3025039) нарушает стабильность мРНК и снижает циркулирующую концентрацию белка на 20-40% у носителей аллеля T (Semenza G.L., 2012). Клинические проявления этой генетически детерминированной недостаточности ангиогенеза при остром холецистите до настоящего времени не были описаны ни в одном исследовании, выполненном в узбекской этнической популяции.

Актуальность работы обусловлена высокой частотой желчнокаменной болезни среди населения Ферганской долине (более 18% среди лиц старше 40 лет) и значительной долей деструктивных форм острого холецистита в структуре экстренной хирургической патологии региона. Выявление молекулярных предикторов, определяющих скорость развития

ишемической деструкции стенки ЖП, позволит перейти от реактивной к превентивной хирургической тактике.

Материалы и методы

В проведённое нами исследование были включены 97 пациентов с острым калькулёзным холециститом, госпитализированных в хирургические отделения Андижанского, Ферганского и Наманганского филиалов РНЦЭМП в период 2021-2025 гг. Критериями включения в исследование были: возраст больных 18 лет и старше, принадлежность к узбекской этнической группе, экстренная госпитализация, верифицированный диагноз острого калькулёзного холецистита (МКБ-10: K80.0, K81.0). Пациенты были разделены на подгруппу А с деструктивными формами ОХ (гангренозный и перфоративный холецистит, эмпиема ЖП, перипузырный абсцесс), в неё вошло 65 больных (67,0%). В подгруппу Б были включены 32 больных (33,0%) с недеструктивными формами ОХ (катаральный и флегмонозный ОХ). Верификация форм ОХ проводилась на основании интраоперационных и патогистологических данных.

Генотипирование по локусу VEGFA C936T (rs3025039) выполнено методом ПЦР в режиме реального времени с аллель-специфичными зондами TaqMan (Applied Biosystems) на базе лаборатории генетики РСНПМЦ гематологии. Соответствие распределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга проверяли критерием χ^2 . Отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) рассчитывали в доминантной модели наследования. Статистический анализ проводили в SPSS 26.0; различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Распределение генотипов соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($p = 0,52$). Рисковый генотип СТ/ТТ генетического полиморфизма VEGFA C936T был выявлен у 64,6% пациентов подгруппы А против 31,3% в подгруппе Б (ОШ=4,01; 95% ДИ: 1,6-9,8; $p < 0,005$). Особенно выраженная ассоциация наблюдалась при гангренозном холецистите, когда носительство аллеля Т составило 71,2% против 35,5% при флегмонозном холецистите ($p < 0,001$). Эти данные согласуются с концепцией, изложенной Ferrara N. et al. (2003), у носителей Т-аллеля сниженная продукция VEGF-A в условиях острой гипоксии желчного пузыря не обеспечивает необходимого ангиогенного ответа, что ведёт к расширению зоны ишемического некроза.

Хирургические результаты подтвердили клиническую значимость выявленной ассоциации. Среди носителей генотипа СТ/ТТ генетического полиморфизма VEGFA C936T, которым лапароскопическая холецистэктомия выполнялась позже 12 часов от поступления, частота конверсии в открытую операцию составила 19,4%, тогда как среди носителей генотипа СС - лишь в 4,3% случаев ($p < 0,01$). Среднее время формирования плотного паравезикального инфильтрата у носителей рискованного генотипа составило $9,7 \pm 1,8$ часа против $17,1 \pm 2,3$ часа у носителей СС генотипа ($p < 0,001$). Данная закономерность демонстрирует, что снижение ангиогенного потенциала, детерминированное полиморфизмом VEGFA C936T, реализуется в клинически значимое сокращение времени безопасного хирургического окна.

Необходимо отметить, что эффект генетического полиморфизма VEGFA C936T является более выраженным при его сочетании с SOD2 Ala16Val (rs4880), нарушающим митохондриальную антиоксидантную защиту. Синергизм нарушенного ангиогенного восстановления и накопления активных форм кислорода подтверждается в экспериментальных работах (Valko M. et al., 2007). Совместное носительство обоих рискованных аллелей наблюдалось у 44,3% наблюдаемых нами пациентов и ассоциировалось с частотой гангренозного холецистита в 86,0% случаев, что существенно превышает показатели при носительстве одиночного рискованного генотипа. Эти данные поддерживают целесообразность проведения комплексного, а не одиночного генотипирования у больных ОХ, для широкого применения в клинической практике.

Список литературы:

1. Adachi T., Eguchi S., Muto Y. et al. Pathophysiology and pathology of acute cholecystitis // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. - 2022. - Vol. 29(2). - P. 212-216.
2. Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // Nat. Med. - 2003. - Vol. 9(6). - P. 669-676.
3. Gallaher J.R., Charles A. Acute cholecystitis: a review // JAMA. - 2022. - Vol. 327(10). - P. 965-975.
4. Натрошвили И.Г. Пути оптимизации тактики хирургического лечения больных острым холециститом. - Екатеринбург, 2020. - 214 с.
5. Semenza G.L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // Cell. - 2012. - Vol. 148(3). - P. 399-408.



6. Valko M., Leibfritz D., Moncol J. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease // Int. J. Biochem. Cell Biol. - 2007. - Vol. 39(1). - P. 44-84.

