

СЕПТИКОТОКСЕМІЯ ТА ПОРУШЕННЯ КОАГУЛЯЦІЇ ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ІЗ ГОСТРОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ КИШЕЧНИКА

Чл.-кор. НАМНУ В. В. БОЙКО^{1, 2}, проф. В. М. ЛИХМАН¹,
д-р мед. наук Д. О. ЄВТУШЕНКО², канд. мед. наук О. М. ШЕВЧЕНКО²,
канд. мед. наук А. О. МЕРКУЛОВ¹, канд. мед. наук С. В. ТКАЧ¹,
канд. мед. наук Д. О. МИРОШНИЧЕНКО², Є. О. БІЛОДІД¹, К. М. ЯЦЬКО¹

¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМНУ», Харків,
² Харківський національний медичний університет, Україна

Розглянуто проблему гострої непрохідності кишечника, що супроводжується синдромом ентеральної недостатності. Ендогенна інтоксикація є патогенетичною ланкою розвитку поліорганної недостатності. При цьому безпосередньо маніфестація ендогенної інтоксикації непрямо свідчить про неспроможність кишкового бар'єру. Зважаючи на це, аналіз гематологічних показників гемоостазу є діагностично важливим як для реєстрації процесів, що відбуваються, так і для їх прогнозування. У пацієнтів із гострою непрохідністю кишечника розвиток ентеральної дисфункції зумовлює септикотоксемію, токсичний і медіаторний компоненти якої виявляються на тлі стресового імунодефіциту та діють незалежно один від одного.

Ключові слова: гостра непрохідність кишечника, синдром ентеральної недостатності, септикотоксемія.

Частота гострої непрохідності кишечника (ГНК) становить приблизно п'ять випадків на 100 тис. населення, або від 9 до 20 % від усіх хворих із гострою абдомінальною патологією [1]. Разом із тим вона не має тенденції до зниження, оскільки на хворих із ГНК припадає 1,2–3,5 % місць у хірургічних стаціонарах і вони займають 4-те місце, поступаючись лише гострим апендицитом, холециститу та панкреатиту [2]. Серед хворих за кількістю чоловіки переважають жінок утричі, частіше ця патологія трапляється у віковому діапазоні 40–60 років, тобто серед осіб працездатного віку, тому поширена післяопераційна інвалідизація зумовлює соціальну значущість зазначеної проблеми [3, 4]. Майже половина хворих має за давню стадію захворювання, і, відповідно, ефективність проведення консервативних лікувальних заходів, за даними різних авторів, варіює від 14,0 до 60,0 %, а частота виконання паліативних та симптоматичних операцій досягає 44,9 % [2, 5]. При аналізі результатів лікування встановлено, що важливу роль у патогенезі ГНК відіграє інтоксикація, яка і після усунення причини непрохідності оперативним шляхом становить загрозу для життя хворого [1]. За даними багатьох авторів, частота інфекційних післяопераційних ускладнень при ГНК становить від 11,0 до 42,0 %, а при виконанні операцій на висоті ГНК — 38–80,0 %, причому майже в 70,0 % випадків вони призводять до летального результату [3, 6, 7]. На сучасному етапі обговорення тактики лікування хворих із ГНК актуальним є питання лікування синдрому ентеральної недостатності (СЕН), який, за даними літератури, у I стадії непрохідності кишечника трапляється

у 21,0 % спостережень, у II стадії — у 50,0 %, а в III стадії — у 29,0 % [2]. Зміни секреторної, всмоктувальної і бар'єрної функцій кишечника зумовлюють виникнення СЕН [8]. У міру його проявів хворі з ГНК розподіляються таким чином: із I ступенем — 21,0 %, II — 50,0 %, III — 29,0 % [9, 10]. Однак у патогенезі загальних розладів при ГНК виділяють дві фази: перша — ендотоксикоз, друга — прогресуючого ендотоксикозу. Обидва процеси тісно взаємопов'язані і мають постійну взаємно обтяжуючу дію [8, 11]. Найвищий рівень ендогенних токсинів відзначається у локальному кровотоку на рівні брижових вен. Зниження швидкості кровотоку в мезентеріальних венах та судинах портальної системи може стати одним із чинників розвитку системної ендотоксемії [12, 13]. Аналіз результатів дослідження гемоостазу у хворих із ГНК показав, що порівняно з пацієнтами без неї спостерігалися виражені відмінності у процесах гемокоагуляції у периферичній та мезентеріальній венозній крові [2, 14]. Як правило, у хворих із ГНК у периферичному венозному кровотоку реєструвалася активація згортання з депресією фібринолізу, а в крові, що відтікає від кишечника, спостерігалися зміни коагуляції за типом дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ-синдрому) [7, 15]. Розвиток системної ендотоксемії кишкового походження чітко корелює з клінічним виявленим ДВЗ, що дає змогу вважати ендотоксин етіологічним фактором цього синдрому [4, 16]. Зазначені патологічні процеси особливо тяжко перебігають у пацієнтів похилого віку із супровідними серцево-судинними, дихальними та обмінними порушеннями.

Мета цього дослідження — проаналізувати результати лікування пацієнтів із ГНК, ускладненою ентеральною недостатністю, та визначити шляхи їх покращення.

У дослідження увійшли 62 пацієнти з ГНК, що супроводжується СЕН, які проходили лікування у період 2018–2020 рр. у клініці ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМНУ» (м. Харків). У віці до 35 років було 7 (11,3%) осіб, від 35 до 60 років — 18 (29,0%). Пацієнти більш старшого віку становили 59,7% ($n = 37$); 53,2% хворих перебували у віковому діапазоні 61–85 років і лише 4 (6,5%) мали понад 85 років. Відзначено виражене зростання частоти звернень після 12 год захворювання: таких хворих було 57 (92,0%), більшість із них становили чоловіки — 37 (59,7%).

Найчастішими етіологічними факторами ГНК є пухлини в різних відділах товстої кишки. Хворих із цим захворюванням було 59 (45,7%). Другою за частотою в дослідженні виявилася спайкова хвороба черевної порожнини, яка спостерігалася у 29 (22,5%) випадках. Дещо рідше діагностувалася вентральна грижа, яка стала причиною ГНК у 14 (10,9%) осіб. Із копростазом було лише 5 (3,9%) пацієнтів. Такі патології тонкої кишки, як інвагінація та пухлина, було зафіксовано у 3 (2,3%) хворих.

Із I ступенем СЕН було 18 (29,0%) хворих, II — 29 (46,8%). Четверть пацієнтів — 15 (24,2%) осіб — надходила з ознаками III ступеня СЕН. Із супровідної патології переважала серцево-судинна. З метою аналізу вираженості ендогенної інтоксикації і її характеру залежно від тяжкості СЕН використовували лейкоцитарний індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛІІ).

Для об'єктивізації напруги імунітету і його характеристики як ключової ланки при септичному процесі за різної вираженості СЕН використовували лімфоцитарний індекс Гаркаві (ЛІ).

Способом оцінки ендотоксикозу організму хворого було обрано «парамеційний тест», використаний при вивченні строків загибелі парамецій (*paramecium caudatum*) — найпростіших інфузорій — під дією токсичного чинника, що міститься у плазмі крові. Як критерій, що визначає характер ендотоксикозу, застосовували також алгоритм виявлення SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*). Досліджували кількість тромбоцитів, вимірювали активований частковий тромбопластиновий та протромбіновий час (ПЧ), концентрацію антитромбіну (АТ) III, активність одного-двох факторів згортання крові та продуктів деградації фібриногену.

Розвиток ендогенної інтоксикації є патогенетичною ланкою, що призводить до поліорганної недостатності. При цьому безпосередньо маніфестація ендогенної інтоксикації непрямо свідчить про неспроможність кишкового бар'єру. Зважаючи на це, аналіз гематологічних показників гомеостазу є раннім та діагностично важливим як

для реєстрації процесів, що відбуваються, так і їх прогнозування.

Установлено істотні коливання ЛІІ залежно від тяжкості СЕН (табл. 1). Так, у пацієнтів із клінічними ознаками I ступеня СЕН середній рівень лейкоцитів у крові перебував у межах норми і дорівнював $7,84 \pm 3,128 \times 10^9$ /л. Однак у середньому у хворих із II–III ступенями тяжкості СЕН лейкоцитоз, хоча і перевищував норму, але не змінювався при збільшенні тяжкості інтоксикації, дорівнюючи $10,31 \pm 2,236 \times 10^9$ /л.

Загальноновизнаним об'єктивним показником виду та тяжкості токсикозу, що розвивається, в тому числі й у пацієнтів із СЕН, є ЛІІ. Його середнє значення у пацієнтів із I ступенем СЕН становило $4,28 \pm 2,019$, що відповідає помірній інтоксикації, причому бактеріальної природи. У пацієнтів із симптомами II ступеня СЕН ЛІІ у середньому дорівнював $6,53 \pm 3,701$ і відповідав тяжкій ендогенній інтоксикації. У хворих із тяжкою формою СЕН ЛІІ, перебуваючи в діапазоні $11,72 \pm 2,122$, вказував на наявність вкрай важкої ендотоксичної агресії. Однак зміни ЛІІ при прогресуванні СЕН відбуваються не кореляційно. Це можна пояснити тим, що початкові рівні ЛІІ більшою мірою пов'язані з процесами аутолізу, а середні та більш тяжкі — з реакцією на бактеріальні токсини, кишечник у свою чергу спочатку є бар'єрною зоною між організмом і контамінованою порожниною кишкової трубки.

Таблиця 1

Показники ендогенної інтоксикації у хворих із гострою непрохідністю кишечника залежно від тяжкості синдрому ентеральної недостатності

Ступені СЕН	Інтоксикаційні індекси		
	Лейкоцити, $\times 10^9$	ЛІІ	ЛІ
I	$7,84 \pm 3,128$	$4,28 \pm 2,019$	$0,37 \pm 0,063$
II	$10,31 \pm 2,236$	$6,53 \pm 3,701$	$0,19 \pm 0,062$
III	$10,74 \pm 4,527$	$11,72 \pm 2,122$	$0,11 \pm 0,047$
Кореляційний зв'язок	$r = 0,245$ $p > 0,05$	$r = 0,725$ $p > 0,05$	$r = 0,483$ $p < 0,05$

ЛІ перебував у діапазоні норми тільки у пацієнтів при перших ознаках СЕН і в середньому становив $0,37 \pm 0,063$. У період маніфестації СЕН ЛІ вказував на наявність стресового виснаження імунної реакції. При цьому виявлено кореляційний вплив тяжкості СЕН на вираженість лімфоцитарної реакції імунної відповіді.

Водночас при аналізі динаміки змін імунологічних показників у пацієнтів із ГНК нами встановлено, що вже при досягненні II ступеня тяжкості СЕН є ознаки імунодефіциту на тлі збільшення показників токсемії, особливо бактеріальної природи. Це, у свою чергу, виявляється симптомами септикотоксемії, яка може свідчити про пошкодження антибактеріального кишкового бар'єру.

Показники парамедійного тесту залежно від тяжкості синдрому ентеральної недостатності

Пара- медійний тест	СЕН								
	I ст.			II ст.			III ст.		
	абс. ч.	%	M±n	абс. ч.	%	M±n	абс. ч.	%	M±n
≤ 18	7	17,5	16,2±0,37	26	45,6	12,6±1,49	32	100	7,5±1,27
≥ 18	33	82,5	19,7±1,19	31	54,4	18,3±0,31	0		0
M±n	17,2±1,75			15,3±2,85			7,5±1,27		
t _{ст}	0,553, p > 0,05						-2,023, p < 0,05		

Проведений нами парамедійний тест як альтернативний індикатор ендотоксичної агресії також указав на прогрес інтоксикаційного синдрому при збільшенні ентеральної дисфункції (табл. 2). Так, наприклад, зниження цього параметра при I ступені СЕН зафіксовано тільки у 7 (17,5%) хворих, причому середнє значення часу загибелі парамедій становило 17,2±1,75 хв. Серед пацієнтів із II ступенем СЕН вже 26 (45,6%) мали зменшення часу тесту, яке у середньому становило 15,3±2,85 хв. Необхідно відзначити, що всі 32 пацієнти з III ступенем СЕН мали результат, нижчий за норму, причому середній рівень був найнижчим і дорівнював 7,5±1,27 хв.

При статистичному порівнянні результатів парамедійного тесту у хворих із різним ступенем СЕН ми виявили, що достовірної різниці у пацієнтів із I–II ступенем немає. Одночасно з цим є різниця між підгрупами осіб із II–III ступенями СЕН. При цьому в результаті кореляційного аналізу даних парамедійного тесту нами отримано достовірний зв'язок збільшення токсичності крові при прогресуванні СЕН ($r = 0,6132$, $p < 0,05$).

З огляду на наявність у пацієнтів із ГНК гематологічних ознак пошкодження антибактеріального кишкового бар'єру на тлі імунологічної депресії, що є ознакою абдомінального сепсису, ми виявляли симптоми системної запальної реакції. Так, наприклад, в обстеженій популяції пацієнтів із I ступенем СЕН із симптомами SIRS було зареєстровано лише 2 (5,0%) хворих, із II ступенем – 16 (28,1%), а з III ступенем – 23 (71,9%). Водночас кореляційного взаємозв'язку змін тяжкості ендогенної інтоксикації та розвитку SIRS у хворих із ГНК встановити не вдалося ($r = 0,634$, $p > 0,05$). Одночасно з цим в осіб із ГНК підтверджено незалежність перебігу токсемії та системної запальної реакції: ($\chi^2 = 37,320$; $df = 2$, $p = 0,001$, $agea = 13,815$).

Проведено аналіз гематологічних змін у системі гемостазу для виявлення предикторів коагулопатичних змін крові, які можуть також потенціювати розвиток поліорганної недостатності. У пацієнтів із ГНК і симптомами I ступеня СЕН навіть на тлі помірної ендогенної інтоксикації у кубітальній фракції крові в 100% випадків показники гемостазу були у нормі. У середньому час згортання становив 3,7±1,285 хв, при цьому рівень тромбоцитів – 255,6±8,318×10⁹/л.

Показники згортального комплексу – ПЧ та фібриноген перебували у буферній зоні норми й у середньому становили 16,7±1,533 с.

Результати вимірювань АТ III як компонента протизгортальної системи також потрапляли в зону нормальних значень і дорівнювали у середньому 104,3±5,368%.

Нормальні показники фібриногену, причому на тлі запалення у кишкової стінці, а також середній рівень розчинних фібрин-мономерних комплексів, що становив 3,7±0,361×10⁻² г/л, указували на компенсаторні резерви цієї системи. Це, у свою чергу, пояснює, що система гемостазу має складну буферну регуляцію, залежну не тільки від стану пошкодженої кишки, але й від інших факторів. При пошкодженні кишечника та розвитку септикоцемії, відповідної II ступеню СЕН у хворих із ГНК, у системі гемостазу було зареєстровано зміни. Підвищення фібриногену відзначено у 18 (31,6%) хворих. Оскільки він є білком гострої фази запалення, то на тлі розвитку SIRS може приховувати справжню причину його змін. Однак паралельно з цим у 16 (28,1%) пацієнтів цієї категорії зафіксовано підвищення розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), у 15 (26,3%) – АТ III, що побічно відображає, які компенсаторні зрушення є у системі гемостазу.

Збільшення кількості тромбоцитів відзначено у 3 (5,3%) пацієнтів, а зниження – у 5 (8,8%). При цьому час згортання крові зберігався у нормі тільки у 39 (68,4%) хворих, а гіперкоагуляцію відзначено у 18 (31,6%) спостереженнях. Цікаво те, що показник ПЧ у всіх хворих мав нормальні значення. В обстежених хворих виявлено зрушення показників гемостазу при II ступені СЕН, хоча і дискордантні, але схожі на зміни при гіперкоагуляційній фазі ДВЗ. При цьому невідповідність отриманих результатів гемостатичних тестів може свідчити про їх мультифакторну залежність. У середньому в цій категорії хворих рівень тромбоцитів, ПЧ та АТ III були у межах норми. Одночасно зафіксовано гіперфібриногенемію (у середньому до 4,1±2,174 г/л) та підвищення концентрації РФМК (у середньому до 4,6±1,082×10⁻² г/л). Час згортання в середньому становив 2,1±0,348 хв. Це багато в чому може бути пов'язано з відповіддю організму на масивне запалення в кишечнику та бактеріальною транслокацією. За даними лабораторних аналізів у пацієнтів із III ступенем СЕН зареєстровано маніфестацію

гіпокоагуляції. Так, у 28 (87,5%) спостереженнях відзначено тромбоцитопенію та підвищення ПЧ, у 27 (84,4%) – гіпофібриногенемію та підвищення показника РФМК, а у 29 (90,6%) – дефіцит АТ III. Однак тест часу згортання крові у пацієнтів із III ступенем СЕН при ГНК лише у 19 (59,4%) випадках показав підвищені результати. Разом із тим у 7 (21,8%) пацієнтів він був у нормі, а у 6 (18,8%) – нижче норми. Це може свідчити про те, що у хворих із III ступенем СЕН перебігає так звана прихована форма ДВЗ, для діагностування якої необхідний детальний моніторинг системи гемостазу. У пацієнтів із III ступенем СЕН були такі патологічні зрушення середніх значень показників системи згортання крові: рівень тромбоцитопенії дорівнював $148,5 \pm 1,936 \times 10^9 / \text{л}$, дефіцит фібриногену у середньому досягав $1,5 \pm 0,139 \text{ г/л}$, а підвищення продуктів його розпаду, зокрема РФМК, – $6,1 \pm 2,853 \times 10^{-2} \text{ г/л}$. Ці явища супроводжувалися підвищенням ПЧ у середньому до $22,1 \pm 3,149 \text{ с}$ та критичним падінням рівня АТ III, який становив $69,7 \pm 6,414\%$. Відбувалися зрушення кожного показника часу згортання – у середньому $5,2 \pm 1,429 \text{ хв}$.

Список літератури

- Выбор срока оперативного лечения при острой тонкокишечной непроходимости / А. В. Сажин и др. // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2018. № 3. С. 24–30.
- Поленок П. В. Этапное хирургическое лечение больных с экстренной абдоминальной патологией, осложненной распространенным перитонитом: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17. Симферополь, 2017. 144 с.
- Власов А. П., Трофимов В. А., Григорьева Т. И. Энтеральный дистресс-синдром в хирургии: понятие, патогенез, диагностика // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. 2016. № 11. С. 48–53.
- Миллюков В. Е., Нгуен К. К. Изменение регенераторной активности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при острой тонкокишечной непроходимости // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 4. С. 28–35.
- Combing a novel device and negative pressure wound therapy for managing the wound around a colostomy in the open abdomen / X. Sun et al. // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96 (52). e9370. doi: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000009370>
- Диагностика ишемических повреждений кишечника при некоторых острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / В. М. Тимербулатов и др. // Креативная хирургия и онкология. 2017. Т. 7, № 3. С. 12–19.
- Emergency surgery for bowel obstruction in extremely aged patients / A. Oldani et al. // Minerva Chir. 2018. Vol. 13. P. S0026-47.
- Пути оптимизации лечебно-диагностической тактики при острой спаечной обтурационной тонкокишечной непроходимости / В. З. Тотиков и др. // Медицинский вестн. Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 4. С. 505–507.
- Hirschsprung disease with debut in adult age as acute intestinal obstruction: case report / J. A. López Ruiz et al. // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2016. Vol. 108 (11). P. 742–746.
- Новый способ прогнозирования эндогенной интоксикации у больных с перитонитом / А. П. Власов и др. // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2017. Т. 176, № 6. С. 55–59.
- Абдоминальная инфекция и сепсис: национальные клинические рекомендации / Б. Р. Гельфанд и др. // Инфекции в хирургии. 2017. Т. 15, № 3–4. С. 2–27.
- Prevalence, causes and management outcome of intestinal obstruction in Adama Hospital, Ethiopia / U. Soressa et al. // BMC Surg. 2016. Vol. 16 (1). P. 38. doi: <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0150-5>
- Reevaluation of self-expanding metal stents as a bridge to surgery for acute colonic obstruction / I. Ribeiro et al. // GE Port. J. Gastroenterology. 2016. Vol. 23 (2). P. 76–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpge.2016.01.003>
- Зміни мікрофлори тонкого кишечника у хворих із гострою кишковою непрохідністю / В. В. Бойко та ін. // Міжнарод. медичний журн. 2020. № 1 (101). С. 16–18.
- Профілактика неспроможності товстокишкових анастомозів при обтураційній непрохідності / М. М. Милиця, І. М. Ангеловський, М. Д. Постоленко, В. В. Солдусова // Шпитальна хірургія. Журн. імені Л. Я. Ковальчука. 2016. № 4. С. 11–13. doi: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2016.4.7176>
- Застосування ентеросорбції для профілактики ендотоксемії при гострій непрохідності кишечника / В. В. Бойко та ін. // Міжнарод. медичний журн. 2020. № 3 (103). С. 21–24.

СЕПТИКОТОКСЕМИЯ И НАРУШЕНИЯ КОАГУЛЯЦИИ ПРИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ КИШЕЧНИКА

В. В. БОЙКО, В. Н. ЛЫХМАН, Д. А. ЕВТУШЕНКО, А. Н. ШЕВЧЕНКО,
А. А. МЕРКУЛОВ, С. В. ТКАЧ, Д. А. МИРОШНИЧЕНКО,
Е. А. БЕЛОДЕД, К. Н. ЯЦЬКО

Рассмотрена проблема острой непроходимости кишечника, сопровождающейся синдромом энтеральной недостаточности. Эндогенная интоксикация является патогенетическим звеном развития полиорганной недостаточности. При этом непосредственно манифестация эндогенной интоксикации косвенно свидетельствует о несостоятельности кишечного барьера. В связи с этим анализ гематологических показателей гомеостаза является диагностически важным как для регистрации процессов, которые происходят, так и для их прогнозирования. У пациентов с острой непроходимостью кишечника развитие энтеральной дисфункции обуславливает септикотоксемию, токсический и медиаторный компоненты которой проявляются на фоне стрессового иммунодефицита и действуют независимо друг от друга.

Ключевые слова: острая непроходимость кишечника, синдром энтеральной недостаточности, септикотоксемия.

SEPTICOTOXEMIA AND COAGULATION DISORDERS IN ENTERAL INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION

V. V. BOYKO, V. M. LYKHMAN, D. O. YEVTUSHENKO, O. M. SHEVCHENKO,
A. O. MERKULOV, S. V. TKACH, D. O. MYROSHNYCHENKO,
Ye. O. BILODID, K. M. YATSKO

The problem of acute intestinal obstruction accompanied by enteral insufficiency syndrome has been considered. Endogenous intoxication is a pathogenetic link in the multiple organ failure development. In this case, the evident manifestation of endogenous intoxication indirectly indicates the failure of the intestinal barrier. In view of this, the analysis of hematological parameters of homeostasis is diagnostically important both for recording the occurring processes, and their forecasting. In the patients with acute intestinal obstruction, the development of enteral dysfunction causes septicotoxemia, the toxic and mediator components of which are detected on the background of stress immunodeficiency and act independently of each other.

Key words: acute intestinal obstruction, enteric insufficiency syndrome, septicotoxemia.

Надійшла 03.12.2020