

УДК 616.34-008.64-089-07
DOI: 10.24061/1727-0847.18.3.2019.20

О.В. Ротар, І.В. Хомяк*, В.І. Ротар, А.І. Хомяк*, Б.В. Петрюк, О.В. Грама

*Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці; *Державна Установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», м. Київ*

КИШКОВА ДИСФУНКЦІЯ ПРИ ГОСТРОМУ НЕКРОТИЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Резюме. Мета дослідження. Обґрунтувати і клінічно впровадити ранню діагностику кишкової дисфункції та алгоритм лікувальних заходів для корекції порушень бар'єрної функції кишечника при гострому некротичному панкреатиті. Матеріал і методи. Проведено проспективне когортне дослідження 151 пацієнтів із гострим некротичним панкреатитом, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії. Тяжкість кишкової дисфункції була оцінена відповідно до рекомендацій Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM). Вивчено клінічні, інструментальні та лабораторні зміни, а також метаболічну функцію кишків за концентрацією цитруліну в плазмі крові. Досліджено ефективність запропонованого алгоритму корекції порушень бар'єрної функції кишків, який передбачав диференційоване застосування лікувальних заходів залежно від ступеня її тяжкості. Результати та їх обговорення. Порушення функції травного тракту I ступеня було виявлено в 17,9 %, II ступеня – в 29,1 %, III ступеня – в 31,7 %, IV ступеня – в 8,6 % хворих на гострий некротичний панкреатит. Виявлена вірогідна кореляційна залежність між тяжкістю порушень функції травного тракту та концентрацією цитруліну в плазмі крові ($r=0,743$ $p<0,05$), рівень менше 12,5 ммоль/л свідчив про розвиток кишкової недостатності. Застосування запропонованого комплексу медикаментозних заходів корекції порушень бар'єрної функції кишків дозволило досягти одужання 46 (30,7 %) пацієнтів без будь-яких хірургічних втручань. Висновок. Порушення функції шлунково-кишкового тракту в 35,8 % хворих на гострий некротичний панкреатит проявляється непереносимістю орального харчування, у 33,2 % пацієнтів – кишковою недостатністю. Використання алгоритму корекції кишкової дисфункції збільшує ефективність консервативного лікування.

Ключові слова: гострий некротичний панкреатит, кишкова дисфункція, цитрулін.

Незважаючи на прогрес, який досягли за останні десятиріччя в діагностиці, консервативному і хірургічному лікуванні, летальність при гострому некротичному панкреатиті (ГНП) залишається досить високою і сягає від 9 до 36 %, післяопераційна – до 45 %, а в разі розвитку гнійно-септичних ускладнень становить 27-85 % [1-4]. Основним джерелом інфікування ділянок панкреонекрозу в ранні терміни захворювання за даними багатьох досліджень слугує кишки [5, 6]. Бактеріальна транслокація визначається як недостатність кишкового бар'єра, що супроводжується міграцією життєздатних бактерій і ендотоксину через слизову оболонку кишків в брижові лімфатичні вузли і віддалені органи [7, 8]. Водночас і дотепер не встановлені механізми uszkodження кишкового бар'єра при ГНП, відсутні ефективні методи виявлення та методи інтенсивної терапії для захисту кишкового бар'єра.

Мета дослідження: обґрунтувати і клінічно впровадити ранню діагностику кишкової дисфункції та лікувальний комплекс для корекції порушень бар'єрної функції кишків при ГНП.

Матеріал і методи. Обстежено 151 хворого на ГНП, віком від 18 до 78 років ($46\pm 3,4$ роки), серед обстежених переважали чоловіки (70,2 %). Діагноз ГНП встановлювали у разі виявлення не менше трьох ознак (характерний абдомінальний біль, підвищення рівня сироваткової амілази понад три рази до верхньої межі норми, виявлення характерних ознак панкреатиту за даними ультразвукового дослідження та контрастно підсиленої комп'ютерної томографії). Оцінку поширеності некротичного ураження підшлункової залози проводилося згідно індексу Balthazar, органну недостатність дихальної, серцево-судинної та ниркової систем встановлювали за модифікованою шкалою Маршалла [9], неврологічну недостатність за шкалою ком Glasgow, внутрішньочеревний тиск (ВЧТ) вимірювали непрямим методом, стан травного тракту визначали згідно рекомендацій робочої групи Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM) 2012 року [10], тяжкість стану пацієнтів за шкалою APACHE II, розвиток гнійно-септичних ускладнень – по рівню пресепсину [11], у плазмі крові визначали кон-

© Ротар О.В., Хомяк І.В., Ротар В.І., Хомяк А.І., Петрюк Б.В., Грама О.В., 2019

центрацію цитруліну (Цт) [12]. Порівняння середніх значень змінних проводили з використанням *t*-критерію Стюдента або *U*-критерію Манна-Уїтні, залежно від характеру змінних. Кореляційний аналіз проводили за методом Пірсона (параметричний метод) та Спірменом (непараметричний метод). Порівняння часток змінних здійснювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Для визначення специфічності та чутливості цитруліну щодо діагностики кишкової дисфункції використовували ROC-аналіз з розрахунком площі, обмеженою ROC-кривою.

Результати дослідження та їх обговорення.

При надходженні на лікування у 101 хворих (67 %) визначали помірний ГНП, у 50 пацієнтів (33 %) – тяжку форму захворювання, у половини із них поширеність панкреонекрозу перевищувала 50 % площі підшлункової залози, переважали відмежовані некротичні скупчення (70 %). Згідно рекомендацій ESICM гострі порушення шлунково-кишкового тракту за тяжкістю розділяємо на чотири групи (табл. 1). Ушкодження травного тракту I ступеня виявляли у 37 (24 %) хворих на ГНП середньої тяжкості (табл. 1), загальний стан хворих стабільний, без органної недостатності, оцінювали за шкалою APACHE II від 6 до 9 балів. Парез кишок, нудота, рефлюкс або блювота мали тимчасовий характер і швидко самостійно минали, не впливали на загальний стан хворих. ВЧТ перебував у межах 5-12 мм рт. ст., Цт плазми крові 28-38 мкмоль/л. Ушкодження травного тракту II ступеня (часткова непереносимість орального харчування) відзначали в 54 хворих II і III груп, загальний стан пацієнтів середньої тяжкості, оцінювали за шкалою APACHE II від 10 до 19 балів. У хворих виявляли клінічні ознаки і лабораторні показники транзиторної органної недостатності, яка корегувалася впродовж 24-48 годин

після госпіталізації. Кишкова дисфункція проявлялася гострим розвитком парезу кишок, великим (більше 500 мл) резидуальним об'ємом шлунка, рефлюксом, внутрішньочеревною гіпертензією I ст. (ВЧТ перебував у межах 12-14 мм рт. ст.). Цт плазми крові був вірогідно ($p < 0,01$) нижчим за показник контрольної групи і становив, відповідно, $18,81 \pm 0,48$ мкмоль/л та $13,63 \pm 0,86$ мкмоль/л (див. табл. 1). Ушкодження травного тракту III ступеня тривалістю більше 3-5 діб виявлена в 6 осіб III групи і 32 хворих IV-VI груп з тяжким ГНП, тяжкість стану яких оцінювали за шкалою APACHE II від 19 до 30 балів. Відмічали тривалий виражений парез кишок (дилатація сліпої кишки до 9,0 см, ободової – до 10,0 см), високі резидуальні об'єми шлунка (від 500 до 1000 мл), прогресує внутрішньочеревна гіпертензія (від 15 до 20 мм рт. ст.), що супроводжується низьким рівнем перфузії органів черевної порожнини (перфузійний тиск менше 60 мм рт. ст), зокрема кишок і підшлункової залози, що призводило до розвитку постійної органної недостатності. Частіше виникала гостра дихальна, ниркова недостатність і порушення кровообігу. Відповідно до тяжкості стану хворих і ступеня ушкодження травного тракту знижувалася концентрація Цт у плазмі крові (див. табл. 1): до $11,03 \pm 0,19$ мкмоль/л у хворих IV групи і $10,54 \pm 0,86$ мкмоль/л V групи. Рівень Цт нижче 12,5 мкмоль/л дозволяв діагностувати кишкову недостатність із чутливістю 90,4% та специфічністю 84,6% (AUC $0,905 \pm 0,0179$, $p = 0,001$). Виявлена вірогідна кореляційна залежність між ступенем уражень травного тракту та концентрацією Цт в крові ($r = 0,743$ $p < 0,05$). Порушення травного тракту IV ступеня із тяжким впливом на віддалені органи (критична кишкова недостатність) відзначали в 13 хворих з тяжким ГНП, загальний стан яких оцінювали за шкалою APACHE II у 25-

Таблиця 1

Розподіл хворих на гострий некротичний панкреатит за тяжкістю стану, ступенем шлунково-кишкового ушкодження та концентрацією цитруліну в плазмі крові (M±m)

Показник	КГ	ГП	Розподіл хворих за шкалою APACHE II в балах						
			I (0-8)	II (9-14)	III (15-19)	IV (20-24)	V (25-29)	VI (>30)	
	n-10	n-151	n-42	n-26	n-28	n-22	n-17	n-16	
Ушкодження травного тракту	I, n, %	0	37(24)	28(67)	5(19)	4(12)	0	0	0
	II, n, %	0	53(35)	14(33)	19(73)	18(50)	8(31)	2(12)	0
	III, n, %	0	48(32)	0	2(8)	6(38)	12(55)	11(65)	9(56)
	IV, n, %		13(9)	0	0	0	2(14)	4(23)	7(44)
ЦТ, мкмоль/л		36,8±0,86	16,87±0,44*	23,2±0,19*	18,81±0,48*	13,63±0,86*	11,03±0,19*	10,54±0,86*	9,58±0,39*
ВЧТ мм рт.ст	<14		77(51)	42(100)	19(73)	11(39)	5(23)	0	0
	14-20		55(39)	0	7(27)	17(61)	13(59)	11(65)	7(44)
	>20		19(13)		0	0	4(18)	6(35)	9(56)
Летальність	n, %	0	31(20,5)	0	0	4(14)	8(36)	9(53)	10(62,5)

Примітка. КГ – контрольна група; ГП – гострий панкреатит; ВЧТ – внутрішньочеревний тиск; * – $< 0,05$, порівнюючи з показником контрольної групи

30 і більше балів. Надалі підвищення ВЧТ до 25-30 мм рт. ст. супроводжувалося розвитком або поглибленням наявної постійної органної недостатності і характеризується як абдомінальний компартмент синдром (АКС).

Для лікування порушень функції кишок нами розроблений алгоритм, який передбачає диференційоване застосування лікувальних заходів залежно від ступеня її тяжкості (табл. 2.) Лікувальні заходи включали стабілізацію системного і ме-

Таблиця 2

Діагностика та інтенсивна терапія ушкодження шлунково-кишкового тракту при ГНП

Ступінь порушення функції кишечника	Показник	Інтенсивна терапія	Органна недостатність
I ступінь (ризик розвитку дисфункції або недостатності кишечника)	ВЧТ 5-12 мм ртст Цт 28-38 мкмоль/л РОШ < 200 мл	-зменшити дозу опіоїдів, катехоламінів; - раннє ЕХ; - корекція ВЕО; - ЕА за показаннями	Відсутня
II ступінь (часткова непереносимість орального харчування)	ВЧТ 12-14 мм ртст Цт 20-15 мкмоль/л РОШ < 500 мл ДСК < 10 см ДОК < 10 см ОХ - відсутнє	-відміна седативних і наркотичних препаратів; -епідуральна анальгезія; -прокінетики; -корекція ВЕО і КЛС; -N-ацетилцистеїн; -L-лізину есценат; -парантеральне харчування; -зондове ЕХ.	Транзиторна або відсутня
III ступінь (кишкова недостатність).	ВЧТ 15-20 мм ртст Цт 14-10 мкмоль/л РОШ > 1000 мл ДСК > 10 см ДОК > 10 см ОХ - неможливе	торакальна епідуральна анальгезія; -інтестинальне ЕХ, часто, малими порціями; -декомпресія: назогастральний зонд, лапароцентез, колоноскопія; -корекція ВЕО і КЛС;	Постійна органна недостатність
IV ступінь (критична кишкова недостатність)	ВЧТ 20-30 мм ртст і більше Цт < 10 мкмоль/л РОШ > 1000 мл (рефлюкс, блювота) ДСК > 12 см ДОК > 12 см	- нервово-м'язова блокада; -екстракорпоральне очищення крові; -ультрафільтрація; За відсутності поліпшення виконується хірургічна декомпресія; За показаннями: гемодіаліз, гемодинамічна і респіраторна підтримка	АКС Постійна мультиорганна недостатність (дихальна, кровообігу, ниркова, печінкова, неврологічна).

Примітка. АКС – абдомінальний компартмент синдром; ВЧТ – внутрішньочеревний тиск; Цт – цитрулін плазми крові; РОШ – резидуальний об'єм шлунка; ОХ – оральне харчування; ДСК – дилатація сліпої кишки; ДОК – дилатація ободової кишки; ЕА – епідуральна анальгезія

зентеріального кровообігу; корекцію водно-електролітного і кислотно-лужного балансу; нейтралізацію активних форм кисню; стимуляцію моторної активності; інтенсивну терапію внутрішньочеревної гіпертензії; ентеральне харчування. Для профілактики розвитку абдомінального компартмент-синдрому використовували консервативні методи, що надані в табл. 2, а також екстракорпоральне очищення крові з ультрафільтрацією після достатньої інфузійної терапії у 7 хворих з олігоанурією, штучну вентиляцію легень та гемодинамічну підтримку у 17. Хірургічне втручання у 4 пацієнтів з приводу абдомінального компартмент-синдрому проводили при внутрішньочере-

вному тиску більше 20 мм рт. ст. лише за відсутності ефекту від консервативної терапії.

Висновки. 1. Порушення функції кишок, що потребують інтенсивної терапії, спостерігаються в 83 (54,9 %) хворих на гострий некротичний панкреатит. Вміст цитруліну в плазмі крові менше 12,5 мкмоль/л є доступним об'єктивним і раннім критерієм діагностики кишкової недостатності (AUC 0,905±0.0179, p=0,001). 2. Включення розробленого алгоритму лікування кишкової дисфункції в комплексну інтенсивну терапію дозволило досягти одужання 46 (30,7 %) хворих на гострий некротичний панкреатит без будь-яких хірургічних втручань.

Перспективи подальших досліджень. В по-

дальших дослідженнях доцільно проводити оцінку ефективності методів селективної деконтамінації кишок для захисту кишкового бар'єру при гострому некротичному панкреатиті.

References

1. Paton BE, Ivanova ON, editors. *Tkanesohranjajushhaja vysokochastotnaja jelektrosvarochnaja hirurgija [Tissue-preserving high-frequency electric welding surgery]*. Kiev: Naukova dumka; 2009. 200 p. (in Russian).
2. Usenko OY, Valikhnovska KG, Savytska, IM, Likhodiyevskiy VV. Experimental investigation of morphological changes in pancreatic gland after its resection, using electrosurgical instruments. *Klinicheskaja Khirurgiia*. 2018;85(10):74-7. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.10.74>.
3. Zakharash MP, Balytskyy VV, Kuryk OG. Surgical treatment of coexistent pathology of anal channel and rectum, using a modern high-frequency electro-surgical and radio-surgical apparatuses. *Kinicheskaja khirurgiia*. 2018;85(12):16-9. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.12.16>.
4. Bondar' GV, Sedakov IE, Kobets RA. Pathomorphosis of the mammary gland tissue during radical interventions using high-frequency electrosurgical welding. *Kinicheskaja khirurgiia*. 2011;4:5-8.
5. Bondar' GV. Morfologicheskie izmenenija tkanej pri nalozhenii svarnogo shva na tolstoj kishke [Morphological changes in tissues with a weld on the colon]. *Kinicheskaja khirurgiia*. 2011;1:13-6. (in Russian).
6. Muzychenko PF, Chernyak VA, Lankin, YN, Ergard, NM, Khokhlova RA. The discussion issues in a high frequency electric welding of biological tissues. *Klinicheskaja Khirurgiia*. 2018;85(5):63-5. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.05.63>.
7. Hutsuliak AI, Furmanov YuO, Bulyk II, Zagriichuk MS, Prudnikov OV, et al. Formation and evaluation of bilio-digestive and interintestinal anastomoses by the method of high-frequency electric welding of tissues in experiment. *Kinicheskaja khirurgiia*. 2019;86(2):57-63. doi: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.02.57>.
8. Trylisky Y, Kebkalo A, Wong CS, Rublenko S, Rublenko M, Ilnytskyi M, et al. Safety analysis of endoscopic haemostasis using a high-frequency live tissue electric welding device - EKVZ300 PATONMED. *Prz Gastroenterol*. 2018;13(3):234-237. doi: 10.5114/pg.2018.78289.
9. Fomin PD. Tehnologija jelektrosvarki v abdominal'noj hirurgii [Electric Welding Technology In Abdominal Surgery]. *Kinicheskaja khirurgiia*. 2010;(2):57. (in Russian).
10. Podpriatov SYe, Hychka SH, Marynskiy HS, Ivanova OM, Zabashta YuF, Aktan OYu. Biofizychni efekty zastosuvannia vysokochastotnoho elektrozvariuvannia miakyykh zhyvykh tkanyn ta perspektyvy yikh vykorystannia v khirurhichnij praktytsi [Biophysical effects of high-frequency electric welding of soft living tissues and prospects for their use in surgical practice]. *Klinicheskaja khirurgiia*. 2010;2:55. (in Ukrainian).

КИШЕЧНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОСТРОМ НЕКРОТИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Резюме. Цель исследования. Обосновать и клинически внедрить раннюю диагностику кишечной дисфункции и алгоритм лечебных мероприятий для коррекции нарушений барьерной функции кишечника при остром некротическом панкреатите. Материал и методы. Проведено проспективное когортное исследование 151 пациента с острым некротическим панкреатитом, которые были госпитализированы в отделение интенсивной терапии. Тяжесть кишечной дисфункции была оценена в соответствии с рекомендациями Европейского общества интенсивной терапии (ESICM). Изучены клинические, инструментальные и лабораторные изменения, а также метаболическую функцию кишечника по концентрации цитруллина в плазме крови. Исследована эффективность предложенного алгоритма коррекции нарушений барьерной функции кишечника, который предусматривал дифференцированное применение лечебных мероприятий в зависимости от степени ее тяжести. Результаты и их обсуждения. Нарушения функции пищеварительного тракта I степени было выявлено в 17,9 %, II степени – в 29,1 %, III степени – в 31,7 %, и V ступени – в 8,6 % больных острым некротический панкреатит. Выявлена достоверная корреляционная зависимость между тяжестью нарушений функций желудочно-кишечного тракта и концентрацией цитруллина в сыворотке крови ($r=0,743$ $p<0,05$), уровень менее 12,5 мкмоль/л свидетельствовал о развитии кишечной недостаточности. Применение разработанного алгоритма коррекции кишечной дисфункции разрешало достичь выздоровления 46 (30,7 %) пациентов без каких-либо хирургических вмешательств. Вывод. Нарушения функций желудочно-кишечного тракта в 35,8 % больных острым некротический панкреатит проявляются непереносимостью орального питания, в 33,2 % пациентов – кишечной недостаточностью. Использование алгоритма коррекции кишечной дисфункции повышает эффективность консервативного лечения.

Ключевые слова: острый некротический панкреатит, кишечная дисфункция, цитруллин.

INTESTINAL DYSFUNCTION WITH ACUTE NECROTIZING PANCREATITIS

Abstract. Objective: to substantiate and introduce clinically early diagnosis of intestinal dysfunction and algorithm of therapeutic measures for the treatment of disorders of intestinal barrier function during acute necrotizing pancreatitis. Material and methods. A prospective cohort study of 151 patients with acute necrotizing pancreatitis who were admitted to intensive care department was performed. Severity of intestinal dysfunction was determined according to the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) recommendations. Clinical, instrumental and laboratorial changes as well as intestinal metabolic function by serum citrulline concentrations in the blood plasma were studied. Efficacy of the suggested algorithm of intestinal barrier disorders treatment assuming differential application of therapeutic measures according to its severity is analyzed. Results and discussion. Disorders of gastrointestinal functions of 1st degree were found in 17.9 %, 2nd degree – 29.1 %, 3rd degree – 31.7 %, 4th degree – 8.6 % of patients with acute necrotizing pancreatitis. Significant correlation between severity of gastrointestinal disorders and serum citrulline concentration was established ($r=0,743$ $p<0.05$), its level below $12.5 \mu\text{mol/l}$ evidenced development of intestinal failure. Application of the developed algorithm of intestinal dysfunction correction enabled to reach recovery of 46 (30.7 %) patients without any surgery. Conclusion: Disorders of gastrointestinal functions in 35.8 % of patients with acute necrotizing pancreatitis are represented by feeding intolerance, in 33.2 % – by intestinal failure. Application of the algorithm of intestinal dysfunction correction improves efficacy of conservative treatment.

Key words: acute necrotizing pancreatitis, intestinal dysfunction, citrulline.

Відомості про авторів:

Ротар Олександр Васильович – доктор медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці;

Хомяк Ігор Васильович – професор, доктор медичних наук, головний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток Державної Установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», м. Київ;

Ротар Василь Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та реаніматології Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці;

Хомяк Андрій Ігорович – співробітник відділу хірургії підшлункової залози та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток Державної Установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», м. Київ;

Петрюк Богдан Васильович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці;

Грама Олександр Вікторович – лікар-хірург Сокирянської центральної районної лікарні, Чернівецької області.

Information about authors:

Rotar Oleksandr V. – Doctor of Medical Science, Associated Professor of the Department of General Surgery of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi;

Khomiak Igor V. – Doctor of Medical Science, Professor, Chief Scientific Researcher of the Department of Pancreas Surgery and Bile Ducts Reconstruction Surgery, A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv;

Rotar Vasyl I. – Candidate of Medical Science, Associated Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi;

Khomiak Andrii I. – Scientific Researcher of the Department of Pancreas Surgery and Bile Ducts Reconstruction Surgery, A.A. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kyiv;

Petriuk Bogdan V. – Candidate of Medical Science, Associated Professor of the Department of General Surgery of the Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi;

Hrama Oleksandr V. – Surgeon of the Sokiryany Central District Hospital, Region Chernivtsi.

Надійшла 12.05.2019 р.

Рецензент – проф. Максимюк В.В. (Чернівці)