

## **Динаміка показників ендотоксикозу у хворих із розповсюдженим гнійним перитонітом**

**А. Я. Павляк, О. В. Пиптюк**

Івано–Франківський національний медичний університет

## **Dynamics of the endotoxemia indices in patients, suffering extended purulent peritonitis**

**A. Ya. Pavliak, O. V. Pyptiuk**

Ivano–Frankivsk National Medical University

### **Реферат**

**Мета.** Дослідити динаміку показників ендотоксикозу у хворих із розповсюдженим гнійним перитонітом (РГП) у процесі лікування.

**Матеріали і методи.** У дослідження включено 39 хворих із РГП у термінальній стадії. Хворим у динаміці визначали кількісний вміст ендотоксину в сироватці крові за допомогою LAL–тесту (Лізат амебоцитів Limulus) і оцінювали тяжкість стану на основі клінічних і лабораторних показників. Про перебіг захворювання судили за госпітальною летальністю.

**Результати.** У хворих із позитивною клінічною динамікою (1–ша група) середні кількісні показники ендотоксикозу достовірно знизилися ( $p=0,0001$ ). У хворих, які померли (2–га група), в динаміці кількісні показники ендотоксикозу були достовірно вищими в порівнянні з середніми показниками у хворих 1–ї групи ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Ендотоксикоз більше 5 ендотоксичних одиниць (ЕО) в 1 мл сироватки крові впродовж 3 діб після операції є одним із показань до повторного оперативного втручання. LAL–тест у хворих із РГП має статистично значущу прогностичну і діагностичну цінність, що дає підстави рекомендувати його використання як індикатора перебігу патологічного процесу.

**Ключові слова:** ендотоксикоз; розповсюджений гнійний перитоніт; LAL–тест; госпітальна летальність.

### **Abstract**

**Objective.** To investigate the endotoxemia indices dynamics in patients, suffering extended purulent peritonitis (EPP) during the treatment process.

**Materials and methods.** In the investigation 39 patients, suffering EPP in terminal stage, were included. Quantitative contents of endotoxin in the blood serum (the amoebocytes lysate Limulus) was determined in dynamics, using LAL–test, and the patient's state severity was estimated, basing on clinical and laboratory indices. Hospital lethality have characterized the disease course.

**Results.** In patients with positive clinical dynamics (Group I) the average quantitative indices of endotoxemia have lowered trustworthily ( $p=0.0001$ ). In the patients, who died (Group II), the endotoxemia quantitative indices dynamics were trustworthily higher, comparing with average indices in patients of Group I ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Endotoxemia, measuring more 5 endotoxic units in 1 ml of the blood serum, during 3 postoperative days constitutes one of indications for reoperation. LAL–test in patients, suffering EPP, has statistically significant prognostic and diagnostic value, what substantiates recommendation for its application as indicator of the pathological process course.

**Keywords:** endotoxemia; extended purulent peritonitis; LAL–test; hospital lethality.

Розвиток поліорганної недостатності призводить до смерті 18 – 81,7% хворих із РГП [1, 2]. Ключовою ланкою в патогенезі поліорганної недостатності є дозозалежна концентрація бактеріального ендотоксину в системному кровотоці [3, 4]. Чим більша його концентрація в крові, тим тяжчий стан хворого [5]. Без адекватної ліквідації джерела постійного надходження токсинів у системний плин крові лікування ендогенної інтоксикації (ЕІ) неефективне [6 – 8].

На сьогодні для вирішення питання щодо лікувальної тактики велику діагностичну цінність має кількісне визначення рівня ендотоксину в біологічних рідинах організму, що уможливорює адекватно оцінити тяжкість стану хворого з РГП [9].

Мета дослідження: вивчити динаміку показників ендотоксикозу у хворих із РГП у процесі лікування.

### **Матеріали і методи дослідження**

У дослідження включено 39 хворих із РГП віком від 18 до 84 років, яких лікували в стаціонарі за період з 2015 по

2017 р. У 1–шу групу увійшло 25 хворих, госпіталізованих у термінальній фазі перитоніту з явищами поліорганної дисфункції / недостатності і септичного шоку. Усі ці хворі оперовані в день госпіталізації у невідкладному порядку після адекватної згідно з протоколами передопераційної підготовки. Їм виконали діагностичну лапароскопію, конверсію (за показаннями), лапаротомію, ліквідували джерело перитоніту, провели санацію черевної порожнини розчином декасану, виконали гастроінтестинальну інтубацію (за показаннями), налагодили дренажування черевної порожнини відповідно до чинних стандартів. Усі хворі одужали.

У 2–гу групу увійшло 14 хворих із РГП у термінальній стадії. Лікування цих хворих було безуспішне, вони померли.

Усім хворим під час госпіталізації, до операційного втручання, а також на 1–шу і 5–ту доби після операції визначали кількісний вміст ендотоксину в сироватці крові за допомогою LAL–тесту хромогенного методу визна-

чення ендотоксину за кінцевою точкою компанії «Hycult Biotech» (Нідерланди). Метод призначений для кількісного визначення рівня ендотоксину в плазмі, сироватці крові та інших розчинах в ЕО. Поріг чутливості становить 0,01 ЕО/мл. Фізіологічною нормою вважали результат від 0 до 1 ЕО/мл. Дослідження проводили за допомогою напівавтоматичного імуоферментного аналізатора Stat Fax 303 (серійний номер 10470572, США).

Також у хворих визначали лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за формулою Я. Я. Кальф–Каліфа і оцінювали тяжкість стану на основі клінічних і лабораторних показників за шкалою АРАСНЕ II в модифікації А. П. Радзіховського.

Чутливість і специфічність кількісного LAL–тесту, ЛІІ, шкали АРАСНЕ II в оцінці ризику госпітальної летальності визначали за допомогою ROC–аналізу (Receiver Operating Characteristic analysis), який використовують як найбільш точний статистичний метод для оцінки ефективності і прогностичності діагностичного тесту. Модель характеризується кривою, розміщеною вище позитивної діагоналі, тому судять про зміни від 0,5 (неінформативний тест) до 1,0 («ідеальна модель»). Чим вищий чисельний показ-

ник площі під кривою AUC (Area Under Curve), тим більшу прогностичну силу має модель. Площа під ROC–кривою (ROC AUC) менше 0,7 свідчить, що діагностичний тест має низьку прогностичну значущість і не може бути використаний для діагностики.

Середні показники LAL–тесту, шкали АРАСНЕ II і ЛІІ у групах хворих порівнювали за допомогою непараметричного U–тесту Манна–Уїтні (розподіл не був близький до нормального). Середні значення показників до і після лікування порівнювали за допомогою непараметричного W–критерію Вілкоксона. Кореляційні зв'язки між показниками LAL–тесту, ЛІІ і шкали АРАСНЕ II, а також між цими показниками і наслідком захворювання (смерть – 1, одужання – 0) визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції (r) Спірмена. У групах хворих було визначено середні значення з 95% довірчим інтервалом (ДІ). Статистичну значущість відмінностей між порівнюваними величинами оцінювали за значеннями  $p \leq 0,05$ . Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel (Windows XP), програми MedCalc for Windows (версія 11.4.2).

**Таблиця 1. Показники ендотоксикозу в динаміці лікування (n = 39)**

Етапи дослідження і показники	Прогноз летальності				
	ROC AUC	p	95% ДІ	r Спірмена	p
<b>До операції</b>					
LAL–тест	0,68	0,0769	0,51 – 0,82	0,30	$\leq 0,0599$
ЛІІ	0,59	0,3585	0,42 – 0,74	0,16	$\leq 0,3331$
АРАСНЕ II	0,64	0,1236	0,47 – 0,78	0,23	$\leq 0,1506$
<b>Після операції</b>					
<b>1-ша доба</b>					
LAL–тест	0,80	0,0003	0,64 – 0,91	0,50	$\leq 0,0012$
ЛІІ	0,52	0,8491	0,35 – 0,68	0,03	$\leq 0,8408$
АРАСНЕ II	0,74	0,0029	0,57 – 0,86	0,40	$\leq 0,0116$
<b>5-та доба</b>					
LAL–тест	0,88	$\leq 0,0001$	0,74 – 0,96	0,64	$\leq 0,0001$
ЛІІ	0,70	0,0214	0,53 – 0,83	0,33	$\leq 0,0385$
АРАСНЕ II	0,87	$\leq 0,0001$	0,73 – 0,95	0,62	$\leq 0,0001$

**Таблиця 2. Середні значення показників ендотоксикозу в динаміці ( $\bar{x} \pm m$ )**

Етапи дослідження і показники	Середні значення показників			p згідно з U–тестом Манна–Уїтні
	у всіх хворих (n = 39)	1-ша група (n = 25)	2-га група (n = 14)	
<b>До операції</b>				
LAL–тест	7,68 ± 0,93	6,02 ± 0,76	10,64 ± 2,04	$\leq 0,0610$
ЛІІ	5,04 ± 1,04	3,77 ± 0,43	7,30 ± 2,77	$\leq 0,3267$
АРАСНЕ II	5,94 ± 0,42	5,36 ± 0,53	7,0 ± 0,62	$\leq 0,1496$
<b>Після операції</b>				
<b>1-ша доба</b>				
LAL–тест	8,17 ± 1,10	5,15 ± 0,71	14,22 ± 2,56	$\leq 0,0013$
ЛІІ	5,68 ± 1,24	4,56 ± 0,58	7,69 ± 3,31	$\leq 0,8376$
АРАСНЕ II	5,76 ± 0,41	4,96 ± 0,43	7,21 ± 0,72	$\leq 0,0140$
<b>5-та доба</b>				
LAL–тест	5,35 ± 0,75	3,12 ± 0,43	9,35 ± 1,43	$\leq 0,0001$
ЛІІ	5,20 ± 0,65	4,17 ± 0,63	7,04 ± 1,30	$\leq 0,0404$
АРАСНЕ II	5,10 ± 0,47	3,72 ± 0,43	7,57 ± 0,70	0,0001

Таблиця 3. Результати дослідження показників LAL-тесту за W-критерієм Вілкоксона (p)

Етапи дослідження	W-критерій Вілкоксона		
	всі хворі (n = 39)	1-ша група (n = 25)	2-га група (n=14)
До і на 1-шу добу після операції	0,0078*	0,3130	≤ 0,0085*
До і на 3-тю добу після операції	0,4378	0,5677	≤ 0,0419*
До і на 5-ту добу після операції	0,0396**	0,0480**	0,7148
Між 1-ю і 3-ю добою	0,9880	0,9515	0,5416
Між 1-ю і 5-ю добою	≤ 0,0376**	≤ 0,0324**	≤ 0,1726
Між 3-ю і 5-ю добою	0,0238**	0,0335**	0,2412

Примітка. \* - у бік збільшення EI, \*\* - у бік зменшення EI.

Таблиця 4. Результати кореляційного аналізу Спірмена між показниками ендотоксикозу

Етапи дослідження	r Спірмена	p
До операції	0,38	0,0148
Після операції		
1-ша доба	0,44	0,0055
5-та доба	0,62	≤ 0,0001

### Результати

Результати дослідження показників ендотоксикозу щодо прогнозу летальності до і на 1-шу та 5-ту доби після оперативного втручання за даними ROC-аналізу, коефіцієнти рангової кореляції Спірмена між показниками LAL-тесту, ЛПІ, шкали АРАСНЕ II і наслідком захворювання подано в *табл. 1*.

Результати порівняння середніх показників LAL-тесту, ЛПІ, шкали АРАСНЕ II у всіх хворих та у 1-й і 2-й групах до та на 1-шу та 5-ту доби після операції згідно з непараметричним U-тестом Манна – Уїтні подано в *табл. 2*.

Щоб дослідити, як впливає оперативне втручання на показники ендотоксикозу у досліджуваних хворих, ми визначили за допомогою непараметричного W-критерію Вілкоксона статистично достовірну різницю між середніми значеннями показників LAL-тесту, ЛПІ, шкали АРАСНЕ II у всіх хворих з РГП, а також у 1-й і 2-й групах до і після операції. Результати дослідження показників LAL-тесту за W-критерієм Вілкоксона подано в *табл. 3*.

Результати кореляційного аналізу Спірмена між показниками LAL-тесту і шкали АРАСНЕ II подано в *табл. 4*.

### Обговорення

У хворих із РГП до операції показники LAL-тесту, ЛПІ і шкали АРАСНЕ II мали низькі значення щодо прогнозу летальності за даними ROC-аналізу (p > 0,05). ROC AUC становила 0,68, 0,59 і 0,64 відповідно. Між показниками ЛПІ, шкали АРАСНЕ II і наслідком захворювання спостерігали слабкі кореляційні зв'язки (r 0,16 і 0,23 відповідно), між показниками LAL-тесту і наслідком захворювання – середньої сили (r 0,30). Показники LAL-тесту і шкали АРАСНЕ II на 1-шу добу після операції за даними ROC-аналізу мали високу чутливість і специфічність щодо прогнозу летальності у хворих із РГП. ROC AUC становила 0,80 і 0,74 відповідно. Діагностична значущість показників ЛПІ залишалась низькою; ROC AUC становила 0,52. Спостерігали се-

редньої сили кореляційні зв'язки між показниками LAL-тесту, шкали АРАСНЕ II і наслідком захворювання (r= 0,50 і 0,40 відповідно) і слабкі між показниками ЛПІ і наслідком захворювання (r=0,03). Показники LAL-тесту і шкали АРАСНЕ II на 5-ту добу після операції за даними ROC-аналізу мали високу чутливість і специфічність щодо прогнозу летальності: ROC AUC становила 0,88 і 0,87 відповідно. Діагностична значущість показників ЛПІ була середньою: ROC AUC становила 0,70. Спостерігали сильні кореляційні зв'язки між показниками LAL-тесту, шкали АРАСНЕ II і наслідком захворювання (r=0,64 і 0,62 відповідно) і середньої сили між показниками ЛПІ і наслідком захворювання (r=0,33).

Порівняння до операції середніх показників LAL-тесту, ЛПІ, шкали АРАСНЕ II у хворих 1-ї і 2-ї груп згідно з непараметричним U-тестом не виявило статистично достовірної різниці (p > 0,05). Середні показники LAL-тесту і шкали АРАСНЕ II у хворих 1-ї і 2-ї груп на 1-шу добу після операції статистично достовірно відрізнялись (p < 0,05). Середні показники ЛПІ у цих групах не мали статистично достовірної різниці (p > 0,05). На 5-ту добу після операції виявили статистично достовірну різницю між середніми показниками LAL-тесту, ЛПІ та шкали АРАСНЕ II.

Дослідивши показники LAL-тесту, ЛПІ, шкали АРАСНЕ II у хворих з РГП за допомогою непараметричного W-критерію Вілкоксона до і після операції, ми отримали такі дані. На 1-шу добу після операції спостерігали тенденцію до статистично значущого (p=0,0078) зростання показників ендотоксикозу у хворих з РГП. Причому у 1-й групі хворих не було статистично значущої різниці між показниками LAL-тесту до і на 1-шу добу після операції (p > 0,05). Натомість зросли показники ендотоксикозу у 2-й групі хворих (p=0,0085). Це очевидно пов'язано з підвищеним всмоктуванням ендотоксинів з черевної порожнини, кишечника внаслідок парезу, спричиненого запальним процесом очеревини і загальним наркозом. Показники ЛПІ також статистично достовірно зростали на 1-шу добу після операції у всіх хворих (p=0,0207) і в 1-й групі (p=0,0191). Натомість не спостерігали статистично достовірної різниці між цими показниками у 2-й групі хворих до і після операції (p > 0,05). Також не спостерігали статистично достовірної різниці (p > 0,05) показників тяжкості стану хворих, оціненої у балах за шкалою АРАСНЕ II, у всіх хворих з РГП та в 1-й і 2-й групах до і на 1-шу добу після операції. Починаючи з 3-ї доби після операції показники ендотоксикозу за даними LAL-тесту статистично до-

стовірно знижувались порівняно з показниками до операції ( $p=0,0396$ ). Причому статистично достовірно знижувались показники ЕІ тільки в 1-й групі ( $p=0,0480$ ). У 2-й групі на 3-тю і 5-ту доби після операції не спостерігали статистично достовірного зниження показників ЕІ за даними LAL-тесту в порівнянні з показниками до операції ( $p > 0,05$ ). Середні показники ЛПІ на 5-ту добу після операції не мали статистично достовірного зниження в порівнянні з показниками до операції. Причому між середніми значеннями ЛПІ в 1-й і 2-й групі на 5-ту добу після операції спостерігали статистично достовірну різницю ( $p=0,0404$ ). Середні показники ендотоксикозу за даними шкали АРАСНЕ II знижувались на 3-тю і 5-ту доби після операції порівняно з показниками до операції. Причому статистично достовірне зниження показників ЕІ спостерігали тільки в 1-й групі ( $p=0,0056$ ). У 2-й групі на 5-ту добу після операції не спостерігали статистично достовірного зниження показників ЕІ порівняно з показниками до операції ( $p > 0,05$ ).

Показники ендотоксикозу статистично достовірно знизилися у 1-й групі з 3-ї доби після операції. У 2-й групі не спостерігали достовірного зниження показників ЕІ.

Результати проведеного кореляційного аналізу методом Спірмена показали, що показники LAL-тесту добре корелюють з показниками тяжкості стану хворих, оціненої у балах за шкалою АРАСНЕ II.

#### **Висновки**

1. Упродовж 1-ї доби після оперативного втручання відбулося достовірне збільшення показників LAL-тесту ( $p=0,0078$ ), що свідчило про наростання ЕІ. У хворих 1-ї групи, які мали позитивну клінічну динаміку, починаючи з 3-ї доби після операції середні кількісні показники ендотоксикозу знизилися з ( $5,12 \pm 0,42$ ) до ( $2,18 \pm 0,15$ ) ЕО/мл ( $p=0,0001$ ). У хворих 2-ї групи в динаміці післяопераційного періоду середні кількісні показники ендотоксикозу були достовірно вищими в порівнянні з середніми показниками у 1-й групі і коливалися від ( $15,93 \pm 3,12$ ) до ( $7,61 \pm 1,16$ ) ЕО/мл ( $p < 0,05$ ).

2. За показниками кількісного специфічного LAL-тесту ЕІ, яка перевищує 5 ЕО/мл і не знижується впродовж 3 діб після операції або наростає, є одним із показань до виконання релапаротомії і санації черевної порожнини. За відсутності позитивної динаміки показника прогноз лікування є несприятливим.

3. LAL-тест у хворих із РГПІ має статистично значущу прогностичну і діагностичну цінність, що дає підстави рекомендувати його використання як індикатора перебігу патологічного процесу.

#### **References**

1. Matviichuk BO, Lukavetskyi OV, Fedorov VYu. Limfopeniya yak predyktor letal'nosti patsiyentiv iz abdominal'nym sepsysom. Shpytal'na khirurghiya. 2015;1:24–7. [In Ukrainian].
2. Selivanov SS, Bondaryev RV, Bondaryev VI, Fonova NO. Prohnoz tyazhkosti perebihu i naslidkiv hostroho rozlytoho perytonitu. Ukrayins'kyi zhurnal khirurghiyi. 2011;3(12):62–5. [In Ukrainian].
3. Es'kov AP, Kayumov RY, Sokolov AE. Mekhanizm povrezhdayushcheho deystviya bakteryal'noho endotoksina. Efferentnaya terapiya. 2003;2:71–2. [In Russian].
4. Poliovyi VP, Fundiur VD, Fundiur UV. Pathogenesis and treatment of peritonitis. Bukovyns'kyi medychnyy visnyk. 2010;14(55):145–9.
5. Pavlyak AY, Tkachuk OL, Markiv HD. Patent na korysnu model' no. 69573, Ukraina, MPK GO1N 33/50 (2006.01) Sposib kil'kisnoho vyznachennya rivnya endotoksikozu u khvorykh z rozpozvyudzhennym hniynym perytonitom. No. u 201107064 ; zayavl. 06.06.2011; opubl. 10.05.2012; Byul. 9. [In Ukrainian].
6. Aliyeva EA. Maksymal'noe udaleniye patohennykh mikroorganizmiv i ikh toksinov iz bryushnoy polosti u bol'nykh s razlytym hnoynym peritonitom posle operatsyy. Klinichna khirurghiya. 2008;10:52–4. [In Russian].
7. Kostymov OV, Voronkov DYe, Karakursakov NYe. Rol' prohranovanoyi sanatsiyi cherevnoyi porozhnyny u kompleksnomu likuvanni zahal'noho perytonitu. L'vivs'kyi medychnyy chasopys. 2011;XVII(1):37–40. [In Ukrainian].
8. Pyptyuk OV, Churpiy IK, Churpiy KL. Monitorynh vedennya pislyaoperatsiynykh khvorykh na perytonit. Ukrayins'kyi zhurnal khirurghiyi. 2011;3(12):60–1. [In Ukrainian].
9. Ehorova EN, Horshkova MA, Kuz'myna MA, et al. Primeneniye khromogennoho LAL–testa po konechnoi tochke dlya opredeleniya urovnya endotoksemii. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2008;9:27–8. [In Russian].