

Summary

CORRECTION OF enterogenous Toxemia UNDER SURGICAL PATHOLOGY IN ABDOMINAL SURGERY

Honcharuk V.A., Hryvenko S.G.

Key words: endogenous intoxication, enterogenous toxemia, enterosorption.

This article presents the analysis of the results obtained by the clinical use of our own methods designed to correct enterogenous toxemia and to treat endogenous intoxication of enteral insufficiency under surgical pathology in abdominal surgery. The effectiveness of the methods suggested was based on studying 34 patients divided into two clinical groups with peritonitis and intestinal obstruction according to the degree of endogenous intoxication and to the dynamic changes in the level of average molecular oligopeptides, leukocyte intoxication index and C-reactive protein. During the course of treatment the patients were divided into 2 subgroups, which underwent the suggested methods and conventional treatment. During the treatment the decreased endogenous intoxication was observed in all the clinical groups of the patients. However, patients who underwent the standard therapy only, the process of stabilization of these indicators was less pronounced. Implication of intestinal therapy into the complex of therapeutic interventions could substantially reduce the level of endogenous intoxication even at the early stages of treatment. In turn, this circumstance enabled to accelerate the recovery of the patients and reduce the duration of their hospital staying

УДК: 617.55-036.11-085.246.1

Кирик Т. П.

КОРЕКЦІЯ ТОВСТОКИШКОВОЇ МІКРОЕКОЛОГІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Патологічна бактерійна транслокація з товстої кишки – один з провідних факторів розвитку гнійно-септичних ускладнень при гострому панкреатиті. Профілактика та лікування вказаних ускладнень є актуальною проблемою сучасної невідкладної хірургії. Мета дослідження – поліпшення результатів лікування хворих на гострий панкреатит шляхом розпрацювання та використання корекції бактерійного дисгомеостазу товстої кишки. Дослідженням охоплено 86 осіб з гострим панкреатитом, які були рандомізовані на основну (40 осіб) і контрольну групу (46 осіб). У більшості хворих (73,3%) виявили ентеральну недостатність. Дисбіоз товстої кишки при гострому панкреатиті характеризувався дворазовим зростанням титрів колонізації гемолітичної кишкової палички ($2,2 \pm 3,54$ vs 0), стафілококів ($5,1 \pm 2,6$ vs 2), гемолітичних стафілококів ($2,4 \pm 2,3$ vs 0) і грибів роду *Candida* ($5,1 \pm 1,6$ vs 3), зменшенням частоти колонізації лактобактерій ($p > 0,05$) та зниженням кількості біфідумбактерій ($p > 0,05$). Власна схема корекції товстокишкового дисбіозу (як компонент комплексного лікування) включала: фуразолідон, ністатин, *Sacharomyces boulardii*, симетікон, пробіотики – *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* № 791. Впровадження схеми в лікувальну програму хворих основної групи призвело до зменшення числа гнійно-септичних ускладнень та зміни їх структури та, відповідно, зменшення повторних вимушених операцій, скоротило тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі.*

Ключові слова: гострий панкреатит, товстокишковий дисбіоз, біофармакологічна корекція

НДР кафедри загальної хірургії: "Діагностичні та тактичні аспекти хірургічного лікування інтра- та екстраабдомінальної патології гнійно-запального та незапального генезу на підставі вивчення її сучасних етіологічних, патоморфологічних та клінічних особливостей".

Серед загалу хворих, госпіталізованих у хірургічні стаціонари з приводу абдомінальної патології, близько 5% становлять пацієнти з гострим панкреатитом (ГП). Причому за останні десятиріччя відзначають кількарразове зростання рівня захворюваності на ГП. На цей час у промислово розвинених країнах цей показник знаходиться у межах від 200 до 800 хворих на ГП на 1 млн. населення в рік. Процес інфікування ділянок деструкції паренхіми підшлункової залози та парапанкреатичних просторів спостерігаються у 50-70% хворих в різні терміни захворювання, а частка інфекційних ускладнень серед причин смерті хворих з даною патологією складає 80%. Виділення при панкреонекрозі мікроорганізмів, характерних для вмісту товстої кишки, є вагомим доказом для твердження, що мікрофлора шлунко-

во-кишкового тракту (ШКТ) в умовах його парезу, при ентеральній недостатності і, відповідно, ушкодженні бар'єрної функції, є одним з основних джерел інфікування девіталізованої тканини підшлункової залози [1, 2, 3].

Цілком очевидно, що інфіковані форми ГП, а також гнійно-запальні зміни парапанкреатичної зони є абсолютним показом до операції та призначення антибактерійної терапії. Однак своєчасна та рання діагностика процесів інфікування є вкрай важкою, саме тому постає питання про проведення корекції мікрофлори ШКТ, яка б дозволила попередити процеси бактерійної транслокації, профілакувала б розвиток важких інфекційних ускладнень. Відомим способом селективної деконтамінації мікрофлори ШКТ при гнійно-запальних ураженнях органів панкреато-

біліарної зони є масивна антибактерійна терапія яка полягає у введенні пацієнту антибактеріальних препаратів та кишкових антисептиків. Проте, таке лікування, на фоні ентеральної недостатності, супроводжується розвитком цілої низки ймовірних ускладнень, а саме: сенсibiliзація організму пацієнта, порушення балансу кишкової мікрофлори, високою ймовірністю розвитку дисбактеріозу та діарейного синдрому, різноманітних алергічних ускладнень та значного зниження імунітету хворого, посиленням патологічної бактерійної транслокації. Вище наведене свідчить про вичерпаність резервів існуючих методів лікування хворих на ГП, що детермінує необхідність розпрацювання нових патогенетичних лікувальних технологій [3].

Мета дослідження

Поліпшення результатів лікування хворих на гострий панкреатит шляхом розпрацювання та використання корекції бактерійного дисгемеостазу товстої кишки.

Матеріали і методи дослідження

Обстеженням охоплено 86 пацієнтів з ГП. Усіх хворих методом випадкової рандомізації поділено на дві групи. Основна група (40 осіб) стала підставою для з'ясування клінічної ефективності розпрацюваних методів корекції товстокишкового дисбіозу; контрольна група (46 осіб) сформована з метою отримання вихідних параметрів ефективності конвенційного лікування. Фізикальне обстеження пацієнтів полягало у з'ясуванні скарг, анамнезу, традиційних клінічних симптомів, стандартному об'єктивному огляді пацієнта. Обсяг лабораторних і біохімічних досліджень відповідав визначеним вимогам. Серед інших допоміжних методів діагностики мікробіологічну оцінку біоценозу товстої кишки. Останнє виконували шляхом визначення облигатної, факультативної, транзитної і патогенної мікрофлори дистальних відділів травного каналу. Статистичне опрацювання результатів власних досліджень виконували з допомогою програми "GraphPad InStat".

Результати та їх обговорення

При аналізі даних фізикального, інструментального та лабораторного методів обстеження у більшості пацієнтів (83; 96,5 %) констатували широкий діапазон моторних розладів травного тракту. Ентеральну недостатність (ЕН) ствердили у 63 (73,3 %) осіб, із них функціональні порушення I ступеня констатували у 32 (50,8 %) хворих, другу стадію ЕН спостерігали у 24 (38,1 %) осіб, ознаки найважчого вияву ЕН відзначили у 7 (11,1 %) хворих. Слід зауважити, що клінічна маніфестація моторно-евакуаційних розладів і ступінь їх завантованості знаходилися у прямій залежності від форми ГП, термінів госпіталізації, особливостей перебігу основного патологічного процесу.

Мікроекологія товстокишкового вмісту при ГП характеризувалася наступними статистично істотними особливостями ($p < 0,05$): дворазовим зростанням стосовно норми титрів колонізації гемолітичної кишкової палички ($2,2 \pm 3,54$ vs 0), стафілококів ($5,1 \pm 2,6$ vs 2), гемолітичних стафілококів ($2,4 \pm 2,3$ vs 0) і грибів роду *Candida* ($5,1 \pm 1,6$ vs 3). Окрім цього, було констатовано абсолютне зменшення частоти колонізації лактобактерій ($p > 0,05$) та зниження до нижньої межі норми кількості біфідумбактерій ($p > 0,05$). Водночас, загальна кількість умовно-патогенної флори (протей, цитробактер, клебсієла, ентеробактерії), не перевищувала максимально допустимого показника. Суттєві розлади моторно-евакуаційних функцій травної системи та виражений дисбіоз, створюють підґрунтя для формування дисбіотичних зрушень кишкової мікроекології та швидкого розвитку деструкційних змін інтестинальної слизової [4].

Неспроможність слизової оболонки товстої кишки, як однієї з визначальних ланок антиінфекційного захисту, провокує активацію феномену патологічної бактерійної транслокації, що слід трактувати як пусковий механізм розвитку гнійно-септичних ускладнень (ГСУ). Останні діагностували у 13 (28,7%) осіб контрольної групи – фактично у кожного 4-го пацієнта. Структура ГСУ містила, окрім гектичної гіпертермії (8 хворих; 61,5%), важку двобічну пневмонію (5; 38,5%), обмежені нагнійні процеси черевної порожнини (2; 15,4%), септичний ендокардит (1; 7,7%), септичний шок (2; 15,4%).

При узагальненні наведених даних ми констатували причинно-наслідковий зв'язок розвитку ентеральної недостатності і виникнення ГСУ у 91% хворих, що послужило підґрунтям для розпрацювання власної схеми, яка передбачала поєднання традиційних методів лікування (базова медикаментозна терапія, оперативне лікування, декомпресія травного тракту та ін.) з біофармакологічною корекцією екологічної та структурно-морфологічної ланок товстокишкового дисгемеостазу. Остання ґрунтувалася на принципах мікробної інтерферентної терапії та екоіммунного харчування, що передбачає раннє ентеральне застосування пробіотиків (видоспецифічні лактобактерії і біфідобактерії) та пребіотиків (BRAT) [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Аналізуючи результати апробації вказаної лікувальної програми, ми прийшли до висновку про необхідність введення додаткових засобів корекційного впливу. Згідно спостережень дослідників значною активністю щодо інтестинальних патогенів характеризуються похідні нітрофурану, зокрема фуразолідон (кишковий антисептик локальної дії, протимікробний спектр якого охоплює Грам-позитивні й Грам-негативні бактерії без суттєвого впливу на анаеробну інтестинальну флору. Враховуючи суттєвий рівень персистенції грибів роду *Candida*, актуальним стало питання включення в схему антимікотиків.

Найпоширенішим компонентом деконтаміційних схем протягом тривалого часу залишається протигрибковий антибіотик ністатин. Зазначений препарат характеризується низькою токсичністю й мінімальним ступенем абсорбції з інтестинального тракту. Потенціювання елімінуючого впливу ксенобіотиків досягали шляхом впровадження в схему ліофілізованої форми *Sacharomycetes boulardii* (антагоніст кишкових патогенів, в т.ч. грибів роду *Candida*). Відомо, що одним з провідних патогенетичних механізмів розвитку ентеральної недостатності при ГП є підвищення внутрішньочеревного тиску, як результат інтралюмінального накопичення газів. Як можливий варіант вирішення проблеми було запропоновано використання поверхнево активної речовини із газорезорбтивними властивостями – симетикону [13, 14].

Усі перераховані препарати окрім антибіотиків використовували в максимально допустимих дозах. Дозування пробіотиків (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*) встановлювали з урахуванням особливостей системної антибіотикотерапії й експериментально визначеним підвищуючим коефіцієнтом.

Таким чином власна схема (як компонент комплексного лікування ГП) передбачала застосування наступних середників: протибактерійний засіб – фуразолідон (0,1 г 4 рази на добу), протигрибковий антибіотик – ністатин (500 000 од. 4 рази на добу); біологічний антагоніст – *Sacharomycetes boulardii* (0,5 г 2 рази на добу); поверхнево-активний, газорезорбтивний засіб – симетикон (0,08 г 4 рази на добу); пробіотики – *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*.

У хворих, що отримували розпрацьовану схему, при співставленні з пацієнтами контрольної підгрупи, призвело до покращення результатів лікування хворих з ГП. Так, отримані клінічні дані засвідчили зменшення числа ГСУ у хворих першої підгрупи у порівнянні з пацієнтами контрольної групи (7,7 % vs 25,6 %; $\chi^2=4,524$; $p=0,0334$). При цьому в пацієнтів, що лікувалися із застосування власної схеми не було констатовано жодних локальних нагнійних процесів черевної порожнини і ГСУ обмежувалися лише двома випадками нижньодольової пневмонії, яка мала сприятливий перебіг. Залучення ефективнішої методики медикаментозної профілактики ГСУ при ГП склала підґрунтя для зменшення вимушених повторних операцій у порівнянні з групою конвенційного лікування ($p=0,05$) і хворими, що лікувалися із застосуванням класичної схеми екоімунної корекції ($p=0,45$). Використання розпрацьованої схеми корекції дозволило знизити летальність у пацієнтів з ГП з 10,5% до 7,7 % в порівнянні з хворими контрольної групи. Вплив корекції зумовив скорочення тривалості госпіталізації пацієнтів першої підгрупи до $17,7\pm 5,3$ доби, другої підгрупи – $18,2\pm 9,4$, водночас у хворих контролю середній ліжкодень склав $19,3\pm 8,9$.

Висновки

Гострий панкреатит практично у всіх пацієнтів супроводжується клінічно суттєвими моторно-евакуаторними розладами, які у переважній кількості випадків (73,3%) входять до структури синдрому ентеральної недостатності. У хворих з гострим панкреатитом, за даними бактеріологічного дослідження, в 79,2% випадків виявляються суттєві зміни товстокишкової мікроекології, які характеризувалися надмірним ростом гемолітичної кишкової палички, стафілококів, гемолітичних стафілококів і грибів роду *Candida*, пригніченням колонізації лактобактерій і біфідумбактерій.

Власна схема біофармакологічної корекції за рахунок впливу на основні фактори розвитку ентеральної недостатності, диференційоване дозування складових компонентів схеми, відповідно до особливостей перебігу гострого панкреатиту та базової хірургічної тактики лікування, має вищу клінічну ефективність, ніж ізольоване використання конвенційного лікування. Це зумовлює вищий рівень нормалізації товстокишкового мікробіоценозу, зниження інцидентності ентеральної недостатності. Застосування розпрацьованої схеми біофармакологічної корекції при гострому панкреатиті дозволило знизити число гнійно-септичних ускладнень з 25,6% до 7,7% ($\chi^2=4,524$; $p=0,0334$) із суттєвою зміною їх структури та зменшити тривалість стаціонарного лікування з $19,3\pm 8,9$ до $17,7\pm 5,3$ ліжко-дня.

Література

1. Banks P.A. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P.A. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis [et al.] // *Gut*. – 2013. – № 62 (1). – P. 102-111.
2. Vidarsdottir H. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome / H. Vidarsdottir, P.H. Möller, H. Thorarinsdottir [et al.] // *European journal of gastroenterology & hepatology*. – 2013. – № 25 (9). – P. 1068-1075.
3. Wang S. Early Severe Acute Pancreatitis: A Subgroup of Critical Acute Pancreatitis / S. Wang, Z. Tong, W. Li [et al.] // *Annals of surgery*. – 2014. – P. 606-618.
4. Андрющенко В.П. Раннє ентеральне харчування в хірургічному лікуванні гострого некротичного панкреатиту та його ускладнень: доцільність, методики, ефективність / В.П. Андрющенко, В.В. Куновський, Д.В. Андрющенко // *Харківська хірургічна школа*. – 2013. – № 5 (62). – С. 12-18.
5. Sharma B. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial / B. Sharma, S. Srivastava, N. Singh [et al.] // *Journal of clinical gastroenterology*. – 2011. – № 45 (5). – P. 442-448.
6. Deitch E.A. Gut-origin sepsis: evolution of a concept / E.A. Deitch // *The Surgeon*. – 2012. – № 10 (6). – P. 350-356.
7. Ntamba D. BRAT Diet: Axiom or Unsubstantiated Myth? / D. Ntamba // *Emergency Medicine News*. – 2004. – № 26 (13). – P. 27.
8. Hickson M. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial / M. Hickson, A.L. D'Souza, N. Muthu [et al.] // *Bmj*. – 2007. – № 335 (7610). – P. 80.
9. Land M. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy / M. Land, K. Rouster-Stevens, C. Woods [et al.] // *Pediatrics*. – 2005. – № 115 (1). P. 178-181.
10. Hickson M. Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial / M. Hickson, A. D'Souza, N. Muthu [et al.] // *Bmj*. – 2007. – № 335 (7610). – P. 80.
11. Toma M. Does probiotic yeast act as antigenotoxin? / M. Toma, J. Raipulis, I. Kalnina [et al.] // *Food Technology and Biotechnology*. – 2005. – № 43 (3). – P. 301-305.

12. Toma M.M. Probiotics as functional food: microbiological and medical aspects / M.M. Toma, J. Pokrotņieks // Acta Universitatis Latviensis. – 2006. – № 710. – P. 117-129.
13. Giglio M. Oral nystatin prophylaxis in surgical/trauma ICU patients: a randomised clinical trial / M. Giglio, G. Caggiano, L. Dalfino [et al.] // Crit Care. – 2012. – № 16. – R. 57.
14. Wei W. Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. / W. Wei, Z. Ge, H. Lu [et al.] // The American journal of gastroenterology. – 2008. – № 103 (1). – P. 77-82.

Реферат

КОРРЕКЦИЯ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ МИКРОЭКОЛОГИИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Кирик Т. П.

Ключевые слова: острый панкреатит, толстокишечный дисбиоз, биофармакологическая коррекция

Патологическая бактериальная транслокация из толстой кишки - один из ведущих факторов развития гнойно-септических осложнений при остром панкреатите. Профилактика и лечение указанных осложнений является актуальной проблемой современной неотложной хирургии. Цель исследования - улучшение результатов лечения больных острым панкреатитом путем разработки и использования коррекции бактериального дисгомеостаза толстой кишки. Исследованием охвачено 86 человек с острым панкреатитом, которые были рандомизированы на основную (40 человек) и контрольную группу (46 человек). У большинства больных (73,3%) обнаружили энтеральную недостаточность. Дисбиоз толстой кишки при остром панкреатите характеризовался двукратным ростом титров колонизации гемолитической кишечной палочки ($2,2 \pm 3,54$ vs 0), стафилококков ($5,1 \pm 2,6$ vs 2), гемолитических стафилококков ($2,4 \pm 2,3$ vs 0) и грибов рода *Candida* ($5,1 \pm 1,6$ vs 3), уменьшением частоты колонизации лактобактерий ($p > 0,05$) и снижением количества бифидумбактерий ($p > 0,05$). Собственная схема коррекции толстокишечного дисбиоза (как компонент комплексного лечения) включала: фуразолидон, нистатин, *Sacharomyces boulardii*, симетикон, пробиотики - *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* № 791. Внедрение схемы в лечебную программу больных основной группы привело к уменьшению числа гнойно-септических осложнений и изменению их структуры, уменьшило число повторных вынужденных операций и сократило продолжительность пребывания пациентов в стационаре.

Summary

CORRECTION OF COLON MICROBIAL ENVIRONMENT IN ACUTE PANCREATITIS

Kirik T.P.

Key words: acute pancreatitis, intestinal dysbiosis, biopharmacological correction.

Pathological bacterial translocation from the colon is one of the leading factors in the development of septic complications in acute pancreatitis. Prevention and treatment of these complications is an urgent problem of emergency surgery nowadays. The purpose of this research is to improve the results of treatment of patients with acute pancreatitis through the development and implementation of the bacterial colon dyshomeostasis correction. The study covered 86 people with acute pancreatitis who were randomized into the test ($n=40$) and control ($n=46$) group. Most patients (73.3%) were diagnosed to have enteral insufficiency. Colon dysbiosis in acute pancreatitis is characterized by twofold increase in titres of hemolytic *E. coli* colonization ($2,2 \pm 3,54$ vs 0), staphylococci ($5,1 \pm 2,6$ vs 2), hemolytic staphylococci ($2,4 \pm 2,3$ vs 0) and fungi of the genus *Candida* ($5,1 \pm 1,6$ vs 3), and by a decrease in the frequency of colonization of lactobacilli ($p > 0,05$) and in the number of bifida bacteria ($p > 0.05$). The correction of colonic dysbiosis designed as a component of comprehensive treatment included: furazolidone, nystatin, *Sacharomyces boulardii*, simethicone, probiotics as *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* № 791. Implementation of this scheme into the treatment program of the patients of the test group led to a decrease in the number of septic complications and changes in their structure, reduced the number of repeated operations and shortened the duration of hospital stay.