



В. В. Бойко, О. М. Шевченко,
В. М. Лихман, В. К. Логачов,
А. О. Меркулов, Н. В. Багіров,
В. П. Клименко

Харківський національний
медичний університет

ДУ «Інститут загальної
та невідкладної хірургії
ім. В. Т. Зайцева» НАМН
України

© Колектив авторів

ДІАГНОСТИЧНІ МАРКЕРИ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ПОШИРЕНОМУ ПЕРИТОНІТІ

Резюме. Дослідження проведені у 90 хворих перитонітом. Обґрунтована можливість використання ряду лабораторних тестів як для орієнтовної діагностики, так і для прогностичної оцінки. Для комплексного аналізу обрані показники, динаміка яких була найбільш вираженою. Всім хворим крім загальноклінічного і біохімічного лабораторного обстеження проводилося фотометричне дослідження вмісту в сироватці крові лізоциму, ЦІК та МСМ. Оцінка імунограми (рівень імуноглобулінів, показники фагоцитоза) проведена за тестами першого рівня.

Ключові слова: перитоніт, ендогенна інтоксикація, лабораторні обстеження, імунограма.

Вступ

Перитоніт — один із найбільш тяжких ускладнень захворювань та пошкоджень органів черевної порожнини, та стабільно посідає провідне місце в структурі хірургічної летальності, яка, за даними різних авторів, варіює від 1,3 % при місцевому до 80 % при розповсюдженному перитоніті [1, 2, 3, 4]. Важливу роль у патогенезі перитоніту відіграє бактеріальна контамінація очеревини, якісний та кількісний склад мікробних асоціацій, а також біологічні властивості мікроорганізмів [5, 6]. Однією з провідних ланок патогенезу, яка часто призводить при перитоніті до поліорганної недостатності та смерті, є ендотоксикоз, тому важливою є своєчасна діагностика рівня ендогенної інтоксикації та здійснення адекватної детоксикаційної терапії [7, 8, 9]. Синдром ендогенної інтоксикації призводить до розвитку поліорганної недостатності [2]. Механізм розвитку ендотоксикозу об'єднує функціональні та метаболічні розлади життєво важливих систем й органів у вигляді поєднаних порушень, що приводять до розвитку критичних ускладнень у вигляді інфекційно-токсичного шоку (ІТШ), дисемінованого внутрісудинного згортання (ДВЗ), респіраторного дистрес синдрому (РДС) [3]. Поєднані пошкодження трьох і більше органів детоксикації супроводжуються летальністю 73–98 % [3, 7]. Ендотоксикоз при поширеному перитоніті обумовлений комбінацією мікробного, біохімічного та імунного компонентів. У ряді робіт показана очевидна відповідність кожної стадії розвитку перитоніту до певних патофізіологічних зрушень. Однак, загальноприйнятих критеріїв достовірної оцінки глибини інтоксикаційного синдрому, його динаміки та прогнозу, а також ефективності застосовуваного комплексу лікувальних заходів не вироблено [2, 9]. Стандартний

набір так званих «загальнотоксичних» тестів, застосовуваних для оцінки перебігу багатьох важких захворювань при перитоніті широкого розповсюдження не отримав. Для прогнозування гнійно-запальних ускладнень використовується велика кількість тестів, заснованих як на простому підрахунку гематологічних індексів, так і на складній математичній оцінці активності ферментів печінки й антиоксидантної функції еритроцитів [5]. Для оцінки ендотоксикозу в багатьох роботах до теперішнього часу досить часто застосовується лейкоцитарний індекс інтоксикації. В останні роки в якості найбільш поширених маркерів інтоксикації використовується рівень молекул середньої маси (МСМ) і циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) [9].

З появою нової діагностичної апаратури та розширенням технічних можливостей лабораторій в клінічну практику впроваджується велика кількість нових тестів оцінки інтоксикації різного походження. Клінічна інтерпретація цих тестів у хворих на перитоніт залишається складною та потребує подальшого вивчення [4, 8].

Матеріали та методи досліджень

Досліджено можливість використання ряду лабораторних тестів як для орієнтовної діагностики, так і для прогностичної оцінки. Для комплексного аналізу обрані показники, динаміка яких була найбільш вираженою. Власні розрахунки проводилися за допомогою автоматизованих експрес-систем (гематологічних аналізаторів) з використанням комп'ютерних програм «Excel» і «Statland». Дослідження проведені у 90 хворих перитонітом. Всім хворим крім загальноклінічного та біохімічного лабораторного обстеження проводилося фотометричне дослідження вмісту в сироватці кро-



ві лізоциму, ЦІК та МСМ. Оцінка імунограми (рівень імуноглобулінів, показники фагоцитоза) проведена за тестами І-го рівня. Аналіз цих параметрів проводили в динаміці до лапаротомії та після неї у строки 1, 3, 5 доба, а так само перед релапаротомією та після неї. Контролем служили 15 зразків сироватки крові хворих після планової холецистектомії та 5 здорових донорів. Проведено біохімічний моніторинг з аналізом інформативності та специфічності загальнотоксичних тестів при розповсюдженому перитоніті як при вступі, так і після лапаротомії та санації черевної порожнини в динаміці залежно від обраної хірургічної тактики, обсягу еферентної терапії. Використовували трьох ступеневу градацію ендотоксикозу по В.К. Гостіщеву зі співавт. (1992).

Результати досліджень та їх обговорення

Ендотоксикоз І ступеня (компенсований) був нами зареєстрований у 10 % хворих. Його клінічна картина характеризувалась ураженням не більше 2-х систем детоксикації та відносно сприятливим перебігом. Хворі цієї групи не потребували повторної лапаротомії, одноразова санація черевної порожнини була адекватною, а методика післяопераційної терапії традиційною. З післяопераційних ускладнень відзначені: нагноєння рани — у 3 хворих і запальні інфільтрати черевної порожнини — у 2 хворих. Летальних випадків у цій групі не було.

Таблиця 1

Розподіл хворих перитонітом (n = 90) за ступенем ендотоксикозу

Ступінь ендотоксикозу	Кількість хворих	Терміни лікування, дів	Одужали, %	Померли, %
I	9 (10 %)	37±5,3	всі	—
II	55 (61,1 %)	56±4,1	73,6	26,5
III	26 (28,8 %)	62±9,1	34,4	65,7

Ендотоксикоз ІІ ступеня (субкомпенсований) відзначений у 61,1 % хворих. Це виражалося у накопиченні токсичних метаболітів і наростанні значень загальнотоксичних тестів. Клінічна картина у 31 хворого свідчила про ураження 3-х органів, летальність в цій групі складала 26,5 %.

Ендотоксикоз ІІІ ступеня (декомпенсований) був виявлений у 28,8 % хворих з поліорганими порушеннями, проявами енцефалопатії, РДС, шоку, ДВЗ. Ця група хворих потребувала найбільш інтенсивного комплексного лікування: повторних санацій черевної порожнини, комплексних екстракорпоральних маніпуляцій (плазмаферез, ультрафільтрація, ГБО) та ШВЛ. Виконання 1–2 кратної релапаротомії потребували 18 хворих, 3–4 кратної — 8 хворих. Незважаючи на це, летальність при декомпенсованому ендотоксикозі зросла до 65,7 %. В табл. 2 представлені статистично достовірні

гематологічні, біохімічні та імунологічні зміни, виявлені нами при надходженні хворих залежно від ступеня ендотоксикозу. У більшості хворих розлитим перитонітом спостерігався лейкоцитоз із середньою статистичною величиною $(17,4 \pm 0,6) \times 10^9/\text{л}$. По мірі прогресування ендотоксикозу і розвитку дистантних ускладнень у 13,6 % випадках виникали бурхливі лейкоцитарні реакції с кількістю лейкоцитів, що перевищували $30 \times 10^9/\text{л}$. У 36,2 % хворих лейкоцитоз варіював від $(12 \text{ до } 15) \times 10^9/\text{л}$. Аналіз лейкоцитарних індексів у хворих перитонітом підтверджує їх високу інформативність. Так, значення індекса білої крові (ІБК) по Г. В. Трубнікову (1981), який ми визначали у всіх хворих (контрольна група — 5 донорів), у початковій стадії ендотоксикозу варіював від $(3,83 \pm 1,0)$ до 6,2. У подальшому, по мірі прогресування ПОН він значно збільшувався, а серед померлих хворих досягав максимального значення — $(8,78 \pm 2,3)$.

Таблиця 2

Показники рівня інтоксикації при поширеному перитоніті

Показники	Контрольна група	Ступінь ендотоксикозу		
		I (n=9)	II (n=55)	III (n=26)
Лейкоцитоз ($\times 10^9/\text{л}$)	$5,8 \pm 0,2$	$11,2 \pm 1,1$	17,40,6	$20,1 \pm 4,0$
Лейкоцитарні індекси				
гранулоцити / лімфоцити	$1,6 \pm 1,19$	$6,75 \pm 1,5$	$13 \pm 1,9$	$14,6 \pm 2,74$
ІБК (індекс білої крові)	$1,6 \pm 2,4$	$3,83 \pm 1,8$	$4,2 \pm 2,1$	$8,7 \pm 2,3$
МСМ (280 нм) ум. од.	250	250	500	500-1000
Загальний білок (г/л)	$65,1 \pm 2,4$	$59,32 \pm 1,5$	$56,5 \pm 1,3$	$49,7 \pm 1,4$
Фібриноген (г/л)	$2,2 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,2$	$4,4 \pm 1,1$	$6,19 \pm 1,18$
ПДФ (мкг/мл)	5	$22,1 \pm 6,7$	363,9	$38,1 \pm 4,3$
Креатинин (мкмоль/л)	44-100	110-169	170-299	300-440

Нами зроблено висновок, що значення ІБК, який перевищує 6, можна розглядати як негативний прогностичний показник перебігу перитоніту. Це свідчить про прогресування ендотоксикозу. Такий висновок був підтверджений виявленням кореляції ІБК з індексом «гранулоцити-лімфоцити», який також досліджений в цій же групі хворих. Слід зазначити, що обчислення обраних індексів значно простіше ніж підрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації по Кальф–Каліфу, а застосування автоматичних гематологічних аналізаторів максимально спрощує це завдання і позбавляє багаторазового повторювання дослідження протягом доби. Прогресування деструктивних процесів у тканинах у хворих з поширеним перитонітом сприяє наростанню рівня олігопептидів середньої молекулярної маси (МСМ). Наші дослідження підтверджують літературні відомості й те, що зростання рівня МСМ з 250 до 501–1000 ум. од. дозволяє судити про вираженість ендогенної інтоксикації.

Гіпопротеїнемія спостерігалася нами вже при першому ступеню ендотоксикозу. У 32 % хворих вона становила ($59,3 \pm 1,5$) г/л. У 16 % хворих з III ступенем ендотоксикозу внаслідок посиленого протеолізу, втрат білка в процесах ексудації та порушень його синтезу рівень сироваточного протеїну знижувався до ($47 \pm 1,5$) г/л. У 76 % хворих це супроводжувалося зниженням рівня альбуміну (А/Г індекс нижче 0,9). У всієї групи обстежених нами хворих на тлі гіпопротеїнемії концентрація фібриногена в середньому склала ($4,2 \times 0,15$) г/л. У 12 найбільш важких хворих з прогресуючою ПОН, яка привела до летального результату, рівень фібриногену зростав з ($6,1 \pm 1,18$) до ($8,8 \pm 1,5$) г/л ($p < 0,05$). Настільки ж закономірними були в цій групі зрушення концентрації продуктів деградації фібриногену (ПДФ).

Таким чином, стабільно високі рівні фібриногену та ПДФ, що перевищують 40 мкг/мл є негативним прогностичним показником. Вони служать одним з факторів розвитку ДВС синдрому та таких критичних ускладнень післяопераційного періоду, як інфекційно токсичний шок та РДС.

У 85 хворих на перитоніт досліджена імунограма (імуноглобуліни, імунокомпетентні клітини, фагоцитарна активність нейтрофілів, активність лізоциму). Аналіз динаміки імунограми показав, що самим інформативним критерієм тяжкості запальної реакції був рівень імунокомпетентних клітин (ІКК). Зміни вмісту субпопуляцій лімфоцитів відбувалися за рахунок Т- і О-лімфоцитів, при цьому коливання В-лімфоцитів істотними не були. Цінну діагностичну інформацію мала зміна співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів (ТХ/ТС). При ендотоксикозі III ступеня цей індекс досягав свого максимуму та дорівнював $1,02 \pm 0,9$, при ендотоксикозі I ступеня — ($1,2 \pm 0,03$) (в контрольній групі ($2,34 \pm 0,42$) ($p < 0,05$)). На нашу думку, цей показник також має істотне прогностичне значення, оскільки глибокі зрушення в вмісті ІКК свідчать про декомпенсацію імунологічного захисту. По мірі посилення деструктивних процесів у черевній порожнині та наростання ендотоксикозу відмічено збільшення вмісту циркулюючих імунних комплексів з ($21,5 \pm 7,5$) од. оптичної щільності до ($29 \pm 3,6$) од. (у контрольній групі 9-12 од. оптичної щільності ($p < 0,05$)).

Незважаючи на те, що в окремих роботах є відомості, що для ендотоксикозу I-II ступеня характерно достовірне збільшення рівня вмісту імуноглобуліну С, а зниження його до рівня контрольної групи є поганим прогностичним признаком, достовірної динаміки зміни рівня імуноглобулінів А, М, G в залежності від ступеня ендотоксикозу нами виявлено не було. Зміна фагоцитарної активності нейтрофілів у

хворих виражалося в зниженні відсотка фагоцитозу до ($59,7 \pm 1,58$) і фагоцитарного індексу до ($3,88 \pm 0,3$) у поєднанні зі зменшенням лізоцимної активності сироватки в середньому до ($2,94 \pm 0,93$) мкг/мл (у контрольній групі — ($5,35 \pm 0,7$) мкг/мл ($p < 0,05$)).

Проведено аналіз динаміки діагностичної та прогностичної значущості деяких маркерів ендотоксикозу в 31 хворого, що піддалися релапаротомії при поширеному перитоніті. Дослідження проведені до операції, а також до кінця 1, 3, 5 діб післяопераційного періоду. При цьому виявлені деякі закономірності. Після одноразової санації черевної порожнини рівень показників ендотоксикограми знижувався незначно на відміну від змін лейкоцитарної формули та лейкоцитарних індексів. У залежності від перебігу післяопераційного періоду хворі розділені на 2 групи: першу групу склали 22 хворих, що видужали після одноразової санації черевної порожнини, другу групу — 9 пацієнтів з ускладненим післяопераційним періодом, яким було потрібно виконання релапаротомії (4 з них померли). До 5 доби післяопераційного періоду у хворих першої групи показники ендотоксикограми достовірно знижувалися, тоді як для хворих другої групи характерними були зміни. Рівень МСМ продовжував зростати, перевищуючи доопераційні показники в 1,5 разу. Настільки ж достовірні зміни були виявлені нами при дослідженні сироваточного білка і фібриногену. Слід зазначити, що інтерпретація імунограм у хворих перитонітом була досить складною, оскільки вихідні відомості про стан імунітету в ургентних хворих були відсутні. У більшості випадків аналіз імунограми по загальноприйнятим тестам давав нам можливість зробити лише орієнтовні діагностичні та прогностичні висновки. Транзиторні зміни імунограми у 85 % обстежених хворих зникали після одноразової санації черевної порожнини і проведення еферентної детоксикації без додаткової імунокорекції. Вважаємо, що такі виявлені зміни, як дисоціація співвідношення Т- і О-лімфоцитів < 3 або > 4 , а також Т-хелперів і Т-супресорів > 3 , можна трактувати як синдром імунорегуляторних порушень, що обумовлено зберігаючою інтоксикацією.

Висновки

Вивчення післяопераційної динаміки лабораторних тестів залежно від результатів лікування дозволило нам виділити ті з них, інформативність яких була достовірною. Це індекс білої крові та співвідношення «гранулоцити/лімфоцити». МСМ, рівень сироваточного білка, фібриногену. Результати проведених біохімічних та імунологічних досліджень не можуть мати самостійного вирішального зна-



чення без клінічних та інтраопераційних даних і залишаються діагностичним додатком. Виконання ряду таких досліджень у повсякденній практиці утруднено через складності та необхідність додаткового матеріального забезпечення. Тим не менш, у клінічно склад-

них ситуаціях, що вимагають застосування широкого спектру лікувальних та інвазивних діагностичних методів, ці дослідження повинні обов'язково включатися в практику відділень, що спеціалізуються в лікуванні хворих на перитоніт.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ашрафов Р.А. Этиология и патогенез перитонита / Р. А. Ашрафов // Харківська хірургічна школа. — 2002. — № 1. — С. 106–110.
2. Сравнительная оценка лечения перитонита, обусловленного анаэробными неклостридиальными и аэробными микроорганизмами / В. Т. Зайцев, В. В. Бойко, К. Ю. Пархоменко, А. Ю. Буткевич // Клінічна хірургія. — 1999. — № 1. — С. 193–196.
3. Хрупкин В.И. Синдром энтеральной недостаточности у больных с распространенным перитонитом: оценка степени тяжести и исхода процесса / В. И. Хрупкин, С. А. Алексеев // Вестник хирургии. — 2004. — Т. 163, № 2. — С. 46–49.
4. Чурляев Ю. Характеристика некоторых компонентов системной воспалительной реакции у больных с распространенным перитонитом / Ю. Чурляев, Е. Григорьев, К. Сибиль // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 2. — С. 31–33.
5. Юдакова О. В. Интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность, уровень молекул средней массы как показатели эндогенной инток-
- сикации при распространенном перитоните / О. В. Юдакова, Е. В. Григорьев // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 10. — С. 20–22.
6. Courtney A. E. Fulminant sclerosing peritonitis immediately following acute bacterial peritonitis / A. E. Courtney, C. C. Doherty // Nephrology Dialysis Transplantation. — 2006. — Vol. 21, № 2. — P. 532–534.
7. Kim D.Y. Usefulness of urine strip test in the rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / D. Y. Kim, J. H. Kim, C. Y. Chon // Liver International. — 2005. — Vol. 25, № 5. — P. 1197.
8. Notash Ali Yaghoobi. Evaluation of Mannheim peritonitis index and multiple organ failure score in patients with peritonitis / Notash Ali Yaghoobi, Salimi Javad, Rahimian Hosein // Indian Journal of Gastroenterology. — 2005. — Vol. 24, № 5. — P. 197–200.
9. Theo Sterns. Divergence of Protection Induced by Bacterial Products and Sepsis-Induced Immune Suppression / Theo Sterns, Nils Pollak, Bernd Echtenacher // Infection and Immunity. — 2005. — Vol. 73, № 8. — P. 4905–4912.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

**В. В. Бойко, А. Н. Шевченко,
В. Н. Лыхман, В. К. Логачов
А. А. Меркулов, Н. В. Багиров,
В. П. Клименко**

Резюме. Исследования проведены у 90 больных перитонитом. Обоснована возможность использования ряда лабораторных тестов как для ориентировочной диагностики, так и для прогностической оценки. Для комплексного анализа выбраны показатели, динамика которых была наиболее выраженной. Всем больным кроме общеклинического и биохимического лабораторного обследования проводилось фотометрическое исследование содержания в сыворотке крови лизоцима, ЦИК и МСМ. Оценка иммунограммы (уровень иммуноглобулинов, показатели фагоцитоза) проведена по тестам первого уровня.

Ключевые слова: перитонит, эндогенная интоксикация, лабораторные обследования, иммунограмма.

DIAGNOSTIC MARKERS OF ENDOGENOUS INTOXICATION WITH DIFFUSE PERITONITIS

**V. V. Boyko, A. N. Shevchenko,
V. N. Lyhman, V. K. Logachov
A. A. Merkulov, N. V. Bagirov,
V. P. Klimentko**

Summary. Studies conducted u 90 patients with peritonitis. The possibility of using a number of laboratory tests for diagnosis indicative and for prognostic evaluation. For a comprehensive analysis of selected indicators, the dynamics of which was most pronounced. All patients except for routine clinical and biochemical laboratory examination conducted photometric study of serum lysozyme, CEC and MSM. Rating immunograms (immunoglobulin levels, phagocytosis indices) conducted tests on the first level.

Key words: peritonitis, endogenous intoxication, laboratory tests, immunogram.