

АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Войтів Я. Ю.

ВСТУП

Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні причин, патогенезу, постійне вдосконалення техніки операцій, методів діагностики й лікування, проблема післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії залишаються далекими від остаточного вирішення.

Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення таких ускладнень, за даними різних авторів, досягає 2–8,1% при тонкокишкових анастомозах, 3,8–14,6% при операціях на товстій кишці¹. Розвиток неспроможності анастомозів супроводжується летальністю 14–21,7%², у випадку розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність зростає до 43–82,9%³. До цього часу в хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку неспроможності швів й алгоритм хірургічної тактики у випадку розвитку цих ускладнень.

Попри вдосконалення наявних методик і напрацювання нових хірургічних технологій, кишкові нориці є важким ускладненням, яке становить реальну загрозу для життя пацієнта. Відсутність єдиної класифікації, чіткого алгоритму хірургічного лікування й мультिवекторність патологічного процесу створюють великі проблеми як для хірурга, так і для хворого. До цього часу в хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку кишкових ускладнень і хірургічної тактики в таких випадках.

Частота виникнення кишкових нориць становить 1–2% від усіх абдомінальних операцій, але вони створюють багато проблем як із хірургічної точки зору, так і з точки зору лікування самого хворого⁴.

¹ Неспроможність кишкових анастомозів / В.В. Бойко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2013. № 6(63). С. 5–8.

² Redo coloanal anastomosis: a retrospective study of 66 patients / S. Pitel et al. *Ann Surg*. 2012. № 256(5). С. 806–811.

³ Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies / Z. de Sharonne et al. *Int. J. Colorectal Dis*. 2012. № 27. С. 843–853.

⁴ Enterocutaneous fistula complicating trauma laparotomy: A major resource burden / P.G.R. Teixeira et al. *Am Surg*. 2009. № 75(1) С. 30–32.

Незважаючи на те що роль регенераційних процесів у формуванні міжкишкових анастомозів є безсумнівною⁵, наукових публікацій і досліджень на сучасному методичному рівні на цю тему недостатньо. Необхідне поглиблене вивчення механізмів репаративної регенерації в ділянці анастомозу й можливостей стимуляції регенераційних процесів, адекватного відновлення морфофункціональних характеристик анастомозованих органів травлення.

У вітчизняних і закордонних літературних джерелах практично відсутні публікації про роль патології обміну сполучної тканини в розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення й розвитку кишкових нориць.

Більшість із відомих порушень обміну сполучної тканини можна характеризувати як дисплазію, яка є вродженою особливістю конституції або патологією з різноманітними клінічними проявами. Дисплазію сполучної тканини класифікують на диференційовану (далі – ДСТ) і недиференційовану (НДСТ)⁶. Перша характеризується відомим типом успадкування, чітко окресленою клінічною картиною, а в ряді випадків – установленим і добре вивченим генним або біохімічним дефектом. Найбільш поширеними представниками цієї групи є синдроми Марфана, Елерса – Данло, Альпорта, недосконалий остеогенез. Ці хвороби належать до групи спадкових захворювань колагену – колагенопатій. Недиференційовані дисплазії сполучної тканини (далі – НДСТ) діагностують тоді, коли в пацієнта набір фенотипових ознак не вкладається в жодне диференційоване захворювання.

Дані про поширеність НДСТ суперечливі, що пов'язано з різними класифікаційними й діагностичними підходами. Низка авторів відзначає, що рівень поширеності дисплазії сполучної тканини співвідноситься з частотою основних соціально значущих неінфекційних захворювань і становить, за різними літературними даними, від 20 до 80%⁷.

Для діагностики НДСТ необхідний комплексний підхід із використанням клінічно-генеалогічних методів, ретельного збору анамнезу хвороби й життя пацієнта, обстеження пацієнта й членів його сім'ї з використанням лабораторно-інструментальних і молекулярно-генетичних методів діагностики. Проте на початковому етапі діагностики пацієнтів із патологією сполучної тканини можна виявити за зовнішніми фенотипічними ознаками.

⁵ Nutrition and management of enterocutaneous fistula / D. Lloyd et al. Br J Surg. 2006. № 93(9). С. 1045–1055. DOI: 10.1002/bjs.5396.

⁶ Кадурина Т.Ю., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Санкт-Петербург : ЭЛБИ, 2009. 714 с.

⁷ Нечаева Г.Ю., Мартынов А.Ю. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к диагностике и лечению. Ставрополь : МИА, 2017. 399 с.

1. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення

Згідно з літературними даними серед факторів ризику розвитку неспроможності швів є порушення мікроциркуляції в ділянці анастомозу, порушення регенерації тканини, інфекція, підвищення внутрішньокишкового тиску, зміни реологічних властивостей крові, грубі порушення гомеостазу тощо⁸. Окремою групою факторів ризику є тактичні й технічні помилки у формуванні анастомозів. До тактичних помилок можна віднести формування анастомозів в умовах поширеного гнійного перитоніту, кишкової непрохідності, порушення мезентеріального кровообігу, за декомпенсованої супутньої патології, а також необґрунтовану відмову від методів захисту анастомозу. Технічними помилками слід вважати порушення в разі мобілізації, натяг в ділянці анастомозу, відсутність прецизійної адаптації країв рани, помилки вибору шовного матеріалу, порушення принципів використання сучасних шивних апаратів.

Метою нашого дослідження було поліпшення результатів лікування хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення шляхом визначення ролі НДСТ у розвитку цього ускладнення, оцінювання поширеності й напрацювання інформативних критеріїв діагностики дисплазії сполучної тканини.

Об'єктом ретро- й проспективного дослідження були 32 хворих з різною хірургічною патологією, які лікувались у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» (далі – НІХТ), і 40 практично здорових людей (група контролю), співставних за віком і статтю з досліджуваними. З-поміж 32 хворих дослідної групи чоловіків було 14, жінок – 18. Вік хворих – від 32 до 69 років, середній вік – $49,3 \pm 7,18$ року. Усім хворим робили комплексне обстеження, що включало загальноклінічні, спеціальні лабораторні й інструментальні методи дослідження. Зі спеціальних лабораторних досліджень використовували визначення вмісту прокальцитоніну сироватки крові та С-реактивного білку. Для оцінювання стану метаболізму сполучної тканини вивчали вміст у сироватці крові вільного оксипроліну. Дослідження метаболізму оксипроліну проводилося методом L. Bergman і R. Loxley (1969). Рівень глікозаміногліканів у сечі визначали за допомогою методу ЦПХ преципітації в перерахунку на грам креатиніну (1991). Забір матеріалу (кров, сеча) у дослідній групі проводився після

⁸ Manu L. N., Malbrain G. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: A multicenter epidemiological study. *Crit Care Med.* 2005. № 33. С. 315–322.

ліквідації явищ перитоніту за відсутності ознак системної запальної реакції, яку кількісно оцінювали за рівнем прокальцитоніну та С-реактивного білку.

Для проведення комплексного патоморфологічного дослідження матеріал (стінка кишки, аневроз) фіксувався в 10%-му розчині нейтрального забуферованого формаліну (рН 7,4) протягом 36–48 годин. Після фіксації за стандартною методикою проводили препарати за допомогою гістопроектора Thermo scientific Excelsior AS, заливали в парафінові блоки, з яких на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 3–4 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном й еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, за Массоном (Masson Trichrome Kit 87019), проводилася PAS-реакція.

У всіх досліджуваних групах було виконано імуногістохімічне дослідження (далі – ІГХД) для оцінки особливостей і властивостей сполучної тканини. Отримані зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Потім проводили інкубацію з первинними антитілами згідно з інструкціями фірм-виробників. Застосовано систему детекції MasterPolymerPlusDetectionSystem (Peroxidase), хромоген ДАБ (діамінобензидин) (Masterdiagnostica (Гранада, Іспанія)). ІГХД проведено з такими маркерами (Thermo Scientific (США)): моноклональними антитілами (МАТ) до Collagen IV (clone CIV22), α -гладком'язового актину α -SMA (clone CIV22). Оцінювання експресії маркерів проводилося згідно з наявністю характерного коричневого забарвлення клітин різного ступені інтенсивності за візуально-аналоговою шкалою. Інтенсивність експресії оцінювали від «0» (відсутня) до «+++» (виражена).

Статистична обробка результатів досліджень проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (2017) і програми для статистичної обробки Statgraphics Professional 16.0.03. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Ст'юдента для нормально розподілених вибірок і критерій Уїлкоксона – Манна – Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро – Вілкі. Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом.

У досліджуваній групі пацієнтів з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення, що лікувались у клініці, більшість (66,7%) становили хворі, оперовані в інших лікувальних закладах України, котрі поступили у НІХТ з метою визначення тактики й проведення подальшого лікування. У клініку НІХТ пацієнти госпіталізовувалися з такими діагнозами: тонко-, товстокишкові

нориці (12), ілео-, колостоми (8), абсцеси, інфільтрати черевної порожнини (5), заочеревинна флегмона(2).

Після дообстеження й передопераційної підготовки здебільшого виконувалися реконструктивні операційні втручання, які проводились у відділі хірургії шлунково-кишкового тракту. Під час вивчення результатів операцій, проведених у нашій клініці (n=3160), виявлено, що неспроможність виникла в 14 випадках, що становить 0,38%. Звертає на себе увагу, що більша кількість ускладнень (64,2%) виникла після планових втручань, що можна пояснити переважно плановим контингентом наших хворих. Структуру неспроможності швів анастомозів за захворюваннями, з приводу яких виконана первинна операція в нашій клініці, відображено в таблиці 1.

Таблиця 1

Структура досліджуваної групи хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення після операцій, проведених у відділі хірургії шлунково-кишкового тракту (n=3160)

За захворювання, з приводу якого виконано первинну операцію	Кількість неспроможностей анастомозів	Всього
Мезентеріальний тромбоз (сегментарний)	2	14 (0, 44%)
Перфорація дванадцятипалої кишки (далі – ДПК)	2	
Виразка ДПК, ускладнена кровотечею	1	
Дивертикули стравоходу	2	
Рак підшлункової залози	2	
Рак шлунка	1	
Рак стравоходу	2	
Рак ободової та прямої кишок	2	

В обстежених нами пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення ознаки НДСТ виявлено у 25 (78,1%) пацієнтів. Найчастіше траплялися такі фенотипічні синдроми НДСТ (рис. 1):

1) вісцеральний синдром (птоз органів травлення, органів малого таза, нефроптоз, дискінезії порожнистих органів травлення, дуоденогастральний і гастроєзофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок) –78,1 %;

2) судинний синдром (ураження артерій еластичного, м'язового та змішаного типів: аневризми, патологічна звивистість артерій; ураження

вен: патологічна звивистість, варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варікоцеле; телеангіоектазії) – 73,8%;

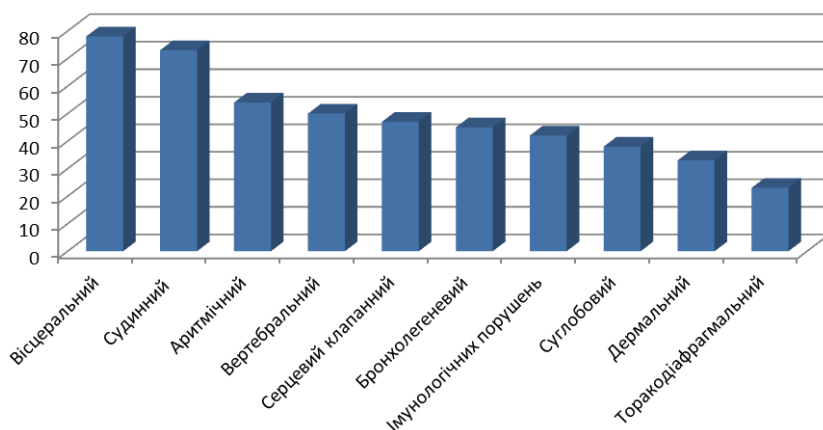


Рис. 1. Фенотипічні синдроми НДСТ у хворих із неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення (%)

3) аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій; передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атріовентрикулярна та внутрішньошлуночкова блокади; синдром подовження інтервалу QT) – 54,7%;

4) вертебральний синдром (остеохондроз хребта, нестабільність, міжхребцеві грижі, вертебробазиллярна недостатність; спондилолітез) – 50%;

5) серцевий клапанний синдром (ізолювані й комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів) – 47,6%;

6) бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхомегалії, вентиляційні порушення: обструктивні, рестриктивні, змішані) – 38 %;

7) синдром імунологічних порушень (алергічний синдром, синдром імунодефіциту, аутоімунний синдром) – 38%;

8) синдром патології суглобів (гіпермобільність суглобів за Р. Beighton, клишоногість, плоскостопість поздовжня, поперечна) – 38%;

9) синдром патології органу зору (міопія, астигматизм, страбізм, ністагм, відшарування сітківки) – 35,7%;

10) дермальний синдром (тонка, легко ранима шкіра, атрофічні стрії, підвищена розтяжність шкіри, рубці у вигляді папіросного паперу або з утворенням грубої рубцевої тканини, келоїдні рубці) – 33,3%;

11) торакодіафрагмальний синдром (астенічна форма грудної клітки, деформації грудної клітки, деформації хребта, зміни стояння й екскурсії діафрагми) – 23,8%.

НДСТ діагностували за напрацьованою методикою (патент на корисну модель №120158 UA), яка містить оцінювання найбільш інформаційних фенотипічних і вісцеральних й ультразвукографічних ознак патології сполучної тканини⁹.

Ступінь дисплазії оцінювали за оригінальною клінічною скринінг-шкалою, напрацьованою на основі таблиці критеріїв вираженості дисплазії сполучної тканини за Т. Ю. Смольною (2003). Оцінювали наявність фенотипічних і вісцеральних ознак патології сполучної тканини, які розділяють на малі (1 бал), середні (2 бали) та великі (3 бали). Сума балів до 8 відповідає легкому ступеню тяжкості (незначна НДСТ); від 9 до 16 – середньому ступеню тяжкості (помірна); від 17 і більше – тяжкому ступеню (виражена НДСТ).

Дослідження фенотипічних ознак НДСТ у групі хворих із неспроможністю швів анастомозів показало (рис. 2), що у 8 пацієнтів (19%) – легкий ступінь НДСТ, у 15 (35,8%) – середній і, відповідно, в 10 пацієнтів (23,8%) виявлено важкий ступінь НДСТ. У 9 хворих (21,4%) ознаки патології сполучної тканини не виявлено.

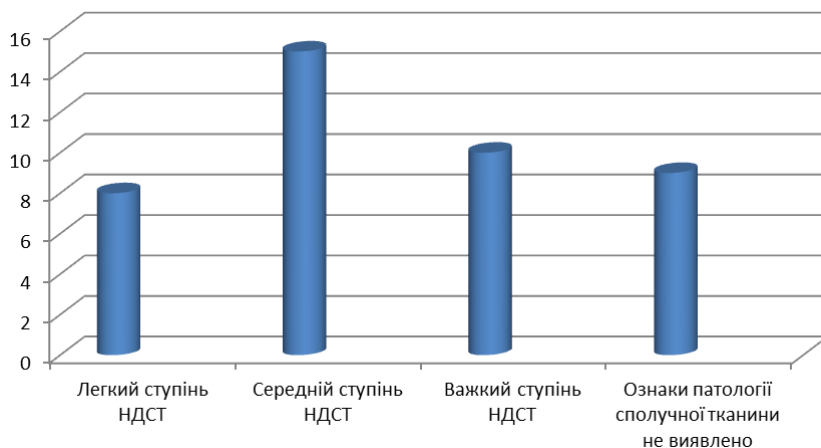


Рис. 2. Ступені тяжкості НДСТ у хворих з неспроможністю швів анастомозів

⁹ Patent of Ukraine № 120158 UA, IPC A61B 8/12 (2017) The method for the diagnosis of undifferentiated dysplasia of the connective tissue / Usenko O. Yu., Voitiv Y. Yu., Shcherbina S. I.; № u2017 03889; declared 04/20/2017; publ. 10/25/2017, Bull. № 20.

Рівень сироваткового оксипроліну в групі пацієнтів без фенотипічних ознак дисплазії становив $36,9 \pm 1,6$ мкмоль/л, що практично вдвічі більше за показники контрольної групи ($21,2 \pm 0,8$ мкмоль/л) (табл. 2). Такі зміни, очевидно, зумовлені підвищеною протеолітичною активністю в пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів. Це підтверджує дані ряду авторів, що за неспроможності й розвитку перитоніту розвивається виражене й стійке неузгодження в системі протеїнази – інгібітори протеїназ плазми крові. Саме гіперактивація протеолітичних систем організму на фоні редукції інгібіторного потенціалу розцінюється як одна з ключових патогенетичних ланок ендогенної інтоксикації.

Під час вивчення динаміки змін показників сироваткового оксипроліну встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня глікозаміногліканів і вільного оксипроліну мали прямий кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, за легкого ступеня НДСТ рівень сироваткового оксипроліну становив ($46,9 \pm 2,8$) мкмоль/л, за середнього ступеня – $75,2 \pm 3,2$ мкмоль/л і за важкого ступеня – $122,1 \pm 3,6$ мкмоль/л, що практично в 6 разів перевищувало показники контрольної групи й у 3 рази – показники пацієнтів з неспроможністю швів без клінічних ознак дисплазії.

Таблиця 2

Динаміка деяких показників метаболізму сполучної тканини у хворих із неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення залежно від ступеня вираженості НДСТ (М ± m)

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Вільний оксипролін у сироватці крові (мкмоль/л)	Глікозаміноглікани у сечі (мкмоль/л)
Дослідна (n = 32)	Легкий (n = 6)	$46,9 \pm 2,8^*$	$80,94 \pm 2,8^{**}$
	середній (n = 11)	$75,2 \pm 3,2^{**}$	$105,12 \pm 3,5^{**}$
	важкий (n = 8)	$122,1 \pm 4,6^{**}$	$127,54 \pm 3,4^{**}$
	Відсутні ознаки НДСТ (n = 7)	$36,9 \pm 1,6^*$	$58,06 \pm 2,1^*$
Контрольна (n = 40)		$21,2 \pm 0,8$	$44,68 \pm 1,8$

Примітка: наведено лише статистично значущі відмінності (* p < 0,05; ** p < 0,01)

Під час вивчення динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, за легкого ступеня НДСТ рівень глікозаміногліканів становив

80,94 ± 2,8 мкмоль/л, що є високовірогідно, вдвічі більше за показники контрольної групи (44,68 ± 1,8). За середнього ступеня 105,12 ± 3,5 мкмоль/л і за тяжкого ступеня – 127,54 ± 3,4 мкмоль/л, що практично в тричі перевищувало показники контрольної групи та у двічі – показники пацієнтів із неспроможністю швів без клінічних ознак дисплазії.

Отже, пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену й ступеня тяжкості НДСТ, яка діагностована на основі фенотипічних, вісцеральних проявів й інструментальних обстежень, може слугувати інформаційним діагностичним критерієм НДСТ і використовуватися для прогнозування розвитку й перебігу ускладнень у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення.

Аналіз у хворих з різними ступенями тяжкості НДСТ свідчить, що вираженість проявів дисплазії корелювала з важкістю й тривалістю перебігу основного захворювання. Так, у групі з середньою (22,59 ± 3,49 доби) і тяжкою дисплазією (25,12 ± 3,56 доби) середній ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії (15,43 ± 2,11) і з легким ступенем дисплазії (16,21 ± 2,61).

Перебіг і розповсюдженість перитоніту також прямо корелювали з вираженістю НДСТ. У групі хворих з легким ступенем дисплазії сполучної тканини частіше спостерігалися місцеві й відмежовані форми перитоніту (1 ступінь Мангейського індексу перитоніту (далі – МІП) – менше ніж 20 пунктів), інфільтрати, нориці. У групі з середньою вираженістю дисплазії частіше спостерігалися розповсюджені форми перитоніту (місцевий – 4, дифузний – 7, розлитий – 3), 1 ступінь МІП (10 хворих), 2 ступінь МІП (5). У групі хворих з тяжкою дисплазією були тільки розповсюджені форми перитоніту (дифузний – 1, розлитий – 5, загальний – 2) та 2-й ступінь МІП (8 хворих), 3-й ступінь МІП (1 хворий); в 1 пацієнта розвинулася заочеревинна флегмона.

Загальна летальність у дослідній групі становила 11,9%, що дещо нижче літературних даних: 14–21,7%¹⁰. У групі пацієнтів із середнім ступенем дисплазії був зафіксований 1 летальний випадок (6,7%). У групі хворих з тяжкою дисплазією були 4 летальні випадки, що становить 40%. Варто відзначити, що в 5 хворих з 2-м ступенем Мангейського індексу перитоніту (МІП 20–30 балів) і середнім ступенем дисплазії зафіксовано 1 летальний випадок (20%), що практично відповідає літературним даним (22–30%) [13]. У хворих з

¹⁰ Мельник В.М., Пойда О.І. Хірургічна тактика при неспроможності швів міжкишкових анастомозів. *Клінічна хірургія*. 2016. № 6. С. 8–12.

аналогічним 2-м ступенем МІП у групі з тяжкою дисплазією летальність становила 37,5%, що значно перевищує дані літератури.

Це дає змогу стверджувати, що тяжчий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів, яка ускладнена розповсюдженим перитонітом, є несприятливою прогностичною ознакою й майже вдвічі (на 87,5%) збільшує частоту летальних випадків.

Таким чином, проведені дослідження свідчать: наявність дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення є обтяжувальним коморбідним фактором, що важко піддається лікуванню й супроводжується високими показниками летальності. Наявність ознак НДСТ у таких хворих необхідно враховувати під час вибору хірургічної тактики й комплексного патогенетично обгрунтованого лікування.

2. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку кишкових нориць

Післяопераційні кишкові нориці становлять 75–85% усіх кишкових нориць. Післяопераційне ускладнення у вигляді нориці найчастіше розвивається після онкологічних операцій, операцій з приводу запальних захворювань кишок і гострої кишкової непрохідності¹¹.

Єдиної загальноприйнятої класифікації кишкових нориць до цього часу немає. Практичні хірурги користуються класичними класифікаціями В.А. Опеля (1927), П.Д. Колченогова (1957), Т.П. Макаренка, А.В. Богданова (1986). В англійській літературі найчастіше трапляється проста й зручна класифікація, що базується на анатомічних, функціональних (дебіт у мл/добу) й етіологічних характеристиках кишкової нориці.

Згідно з даними літератури тонкокишкові нориці відкриваються у вільну черевну порожнину у 29–32% випадків, через порожнину гнійника – у 24,3%, через евентеровану рану – у 9,3%¹². Летальність у разі розвитку кишкових нориць у ранньому післяопераційному періоді становить 16,5–57,5%, а в гострому періоді (несформовані кишкові нориці) – 20,0–80,0%, за високих тонкокишкових нориць – 82-90%¹³. Основні причини смерті: прогресуючий перитоніт, сепсис, інтоксикація, синдром мальнутриції, водно-електролітні порушення, печінково-

¹¹ Surgical treatment – evidence-based and problem-oriented / edited by G. Rene et al. München, 2001. 843 p.

¹² Whelan J, Ivatury R. Enterocutaneous fistulas: an overview. Eur J Trauma Emerg Surg. 2011. № 37(3). С. 251–258. DOI: 10.1007/s00068-011-0097-2.

¹³ Enteric fistulas: principles of management / W. P. Schecter et al. *J Am Coll Surg*. 2009. № 209. С. 484–91.

ниркова недостатність, кишкова недостатність. Незважаючи на вдосконалення харчової й метаболічної підтримки, антимікробної терапії, поліпшення догляду за ранами й вдосконалення операційної техніки, рівень летальності при цьому ускладненні залишається вкрай високим.

У вітчизняних і закордонних літературних джерелах практично відсутні публікації про роль патології обміну сполучної тканини в розвитку кишкових нориць.

У зв'язку з цим ми задалися метою поліпшити результати лікування хворих з тонко-, товстокишковими норицями шляхом визначення ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку цих ускладнень, оцінки поширеності й напрацювання інформативних критеріїв діагностики дисплазії сполучної тканини.

Об'єктом ретро- й проспективного дослідження були 30 хворих із кишковими норицями, які лікувалися в Державній установі «НІХТ імені О.О. Шалімова» впродовж 2016–2019 років і 40 практично здорових людей (група контролю), які співставні за віком і статтю з досліджуваними. З хірургічних стаціонарів інших лікувальних закладів України було направлено 26 хворих, у 4 хворих нориці виникли після операцій, проведених в нашій клініці. З-поміж 30 хворих дослідної групи чоловіків було 18, жінок – 12. Вік хворих – від 26 до 68 років, середній вік – $49,3 \pm 7,18$ року. Усім хворим виконували комплексне обстеження, що включало загальноклінічні, спеціальні лабораторні й інструментальні методи дослідження. Зі спеціальних лабораторних досліджень використовували визначення вмісту прокальцитоніну сироватки крові та С-реактивного білку. Для оцінки стану метаболізму сполучної тканини вивчали вміст у сироватці крові вільного оксипроліну. Дослідження метаболізму оксипроліну проводилося методом L. Bergman і R. Loxley (1969). Рівень глікозаміногліканів у сечі визначали за допомогою метода ЦПХ преципітації в перерахунку на грам креатиніну (1991). Забір матеріалу (кров, сеча) у дослідній групі проводився після ліквідації явищ перитоніту за відсутності ознак системної запальної реакції, яку кількісно оцінювали за рівнем прокальцитоніну й С-реактивного білку. Комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження включало забарвлення гематоксилином й еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, за Массоном (Masson Trichrome Kit 87019), проводилася PAS-реакція; дослідження колагену IV (clone CIV22) та α -гладком'язового актину α -SMA (clone CIV22).

Статистичне оброблення результатів досліджень проводилося з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (2017) і програми для статистичної обробки Statgraphics Professional 16.0.03. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Ст'юдента для нормально розподілених вибірок і критерій Уїлкоксона –

Манна – Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро – Вілкі. Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом.

У досліджуваній групі пацієнтів з кишковими норицями, що лікувались у клініці, більшість (86,6%) становили хворі, оперовані в інших лікувальних закладах України, котрі поступили в НІХТ з метою визначення тактики й проведення подальшого хірургічного лікування. Після ургентних операцій з приводу гострої кишкової непрохідності, поширеного перитоніту кишкові нориці виникли у 15 хворих. У 46% випадків (7 з 15) причиною розвитку нориць була неспроможність швів анастомозів та механічне пошкодження стінки під час вісцеролізу. У решті випадків переконливих причин не було виявлено. Після планових операцій на порожнистих органах травлення нориці виникли у 8 випадках, основною причиною була неспроможність швів анастомозів. У 2 випадках нориці виникли у пацієнтів з гігантськими рецидивними вентральними грижами (защемлення кишки в грижовому мішку – 1, фіксація кишки до сітчастого трансплантата – 1); 2 товстокишкові нориці у хворих з деструктивним панкреатитом (пролежень від дренажу – 2); пошкодження ДПК під час правобічної нефректомії – 1, перфорація дивертикула товстої кишки – 2.

Критерієм виключення з досліджуваної групи були нориці в пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом (4), хворобою Крона (3) та кишкові нориці, що виникли на фоні променевої терапії (3). Соматичний статус пацієнтів й операційний ризик оцінювали за фізикальним статусом ASA: у 21 пацієнта класифіковано як ASA III, у 9 пацієнтів – як ASA IV. Тактику лікування обирали, дотримуючись принципів протоколу «S-S-N-A-P» (Stabilization; control of Sepsis and Skin care; Nutrition; definition of fistula Anatomy; Plan to deal with the fistula) [9]. Після дообстеження й передопераційної підготовки здебільшого виконувалися реконструктивні операційні втручання, які проводились у відділі хірургії шлунково-кишкового тракту НІХТ ім. О.О. Шалімова. За високих нориць активно використовували можливості ендоскопічних методик, а саме: стентування, кліпування, вакуумну терапію EndoVac. У випадку товстокишкових нориць також застосовували ендоскопічне кліпування норицевого ходу з боку слизової оболонки кишки й EndoVac терапію.

В обстежених нами пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями ознаки НДСТ виявлено у 27 (90%) пацієнтів. Найчастіше траплялися такі фенотипічні синдроми НДСТ:

1) вісцеральний синдром (птоз органів травлення, органів малого таза, нефроптоз, дискінезії порожнистих органів травлення,

дуоденогастральний і гастроєзофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок) – 25 хворих (83,3%);

2) судинний синдром (ураження артерій еластичного, м'язового й змішаного типів: аневризми, патологічна звивистість артерій; ураження вен: патологічна звивистість, варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варікоцеле; телеангіоектазії) – 21 хворий (70%);

3) аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій; передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атріовентрикулярна та внутрішньошлуночкові блокади; синдром подовження інтервалу QT) – 21 хворий (70%);

4) вертебральний синдром (остеохондроз хребта, нестабільність, міжхребцеві грижі, вертебробазиллярна недостатність; спондилолітез) – 18 хворих (60%);

5) серцевий клапанний синдром (ізольовані й комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів) – 16 хворих (53,3%);

6) синдром патології суглобів (гіпермобільність суглобів за P. Beighton, клишоногість, плоскостопість поздовжня, поперечна) – 12 хворих (40%);

7) бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхопегалії, вентиляційні порушення: обструктивні, рестриктивні, змішані) – 11 хворих (36,6 %);

8) синдром імунологічних порушень (алергічний синдром, синдром імунодефіциту, аутоімунний синдром) – 11 хворих (36,6%);

9) торакодіафрагмальний синдром (астенічна форма грудної клітки, деформації грудної клітки, деформації хребта, зміни стояння й екскурсії діафрагми) – 10 хворих (33,3%);

10) дермальний синдром (тонка, легко вразлива шкіра, атрофічні стрії, підвищена розтяжність шкіри, рубці у вигляді папіросного паперу або з утворенням грубої рубцевої тканини, келоїдні рубці) – 9 хворих (30%);

НДСТ діагностували за напрацьованою методикою (патент на корисну модель №120158 UA), яка містить оцінку найбільш інформативних фенотипічних і вісцеральних й ультрасонографічних ознак патології сполучної тканини.

Ступінь дисплазії оцінювали за оригінальною клінічною скринінг-шкалою, напрацьованою на основі таблиці критеріїв вираженості дисплазії сполучної тканини за Т.Ю. Смольовою (2003).

Дослідження фенотипічних ознак НДСТ у групі хворих із зовнішніми кишковими норицями показало (рис. 3), що у 5 пацієнтів

(16,6%) – легкий ступінь НДСТ, у 12 (40%) – середній і в 10 пацієнтів (33,3%) виявлено важкий ступінь НДСТ. У 3 хворих (10%) ознаки патології сполучної тканини не виявлені.

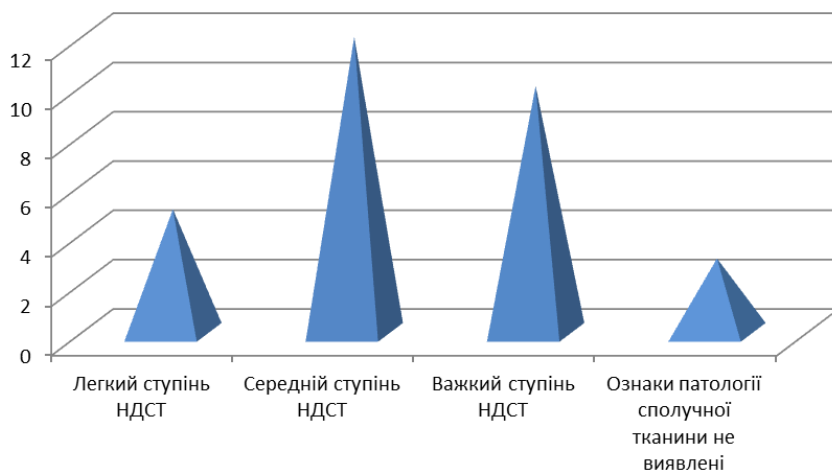


Рис. 3. Ступені тяжкості НДСТ у хворих з кишковими норицями

Рівень сироваткового оксипроліну в групі пацієнтів без фенотипічних ознак дисплазії становив $37,4 \pm 4,7$ мкмоль/л, що на 76% перевищує показники контрольної групи ($21,2 \pm 0,8$ мкмоль/л) (табл. 3). Такі зміни, очевидно, зумовлені підвищеною протеолітичною активністю в пацієнтів із кишковими норицями й неспроможністю швів анастомозів. Це підтверджує дані ряду авторів, що за кишкових нориць розвивається виражене й стійке неузгодження в системі протеїнази – інгібітори протеїназ плазми крові. Саме гіперактивація протеолітичних систем організму на фоні редукції інгібіторного потенціалу розцінюється як одна з ключових патогенетичних ланок ендогенної інтоксикації.

Під час вивчення динаміки змін показників сироваткового оксипроліну встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня глікозаміногліканів і вільного оксипроліну мало прямий кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, за легкого ступеня НДСТ рівень сироваткового оксипроліну становив $(48,2 \pm 2,6)$ мкмоль/л, за середнього ступеня – $75,1 \pm 3,6$ мкмоль/л і за важкого ступеня – $114,3 \pm 3,9$ мкмоль/л, що у 5,5 раза перевищувало показники контрольної групи й у 3 рази – показники пацієнтів з кишковими норицями без клінічних ознак дисплазії.

**Динаміка деяких показників метаболізму сполучної тканини
у хворих з кишковими норицями залежно
від ступеня вираженості НДСТ (M ± m)**

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Вільний оксипролін у сироватці крові (мкмоль/л)	Глікозаміноглікани в сечі (мкмоль/л)
Дослідна (n = 30)	Легкий (n = 5)	48,2 ± 2,6*	76,18 ± 4,8 **
	середній (n = 12)	75,1 ± 3,6**	111,62 ± 5,5**
	важкий (n = 10)	114,3 ± 3,9**	129,86 ± 8,4**
	Відсутні ознаки НДСТ (n = 3)	37,4 ± 4,7*	61,32 ± 4,1*
Контрольна (n=40)		21,2 ± 0,8	44,68 ± 1,8

Примітка: приведено лише статистично значущі відмінності (* p < 0,05; ** p < 0,01)

Під час вивчення динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, за легкого ступеня НДСТ рівень глікозаміногліканів становив $76,18 \pm 4,8$ мкмоль/л, що майже вдвічі більше за показники контрольної групи ($44,68 \pm 1,8$). За середнього ступеня – $111,62 \pm 5,5$ мкмоль/л і за тяжкого – $129,86 \pm 8,4$ мкмоль/л, що практично в 3 рази перевищувало показники контрольної групи й більш ніж удвічі – показники пацієнтів з кишковими норицями без клінічних ознак дисплазії.

Отже, пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену й ступеня тяжкості НДСТ, що діагностована на основі фенотипічних, вісцеральних проявів й інструментальних обстежень, може слугувати інформаційним діагностичним критерієм НДСТ і використовуватися для прогнозування розвитку й перебігу ускладнень у хворих з кишковими норицями.

Аналіз хворих з різними ступенями тяжкості НДСТ свідчить, що вираженість проявів дисплазії корелювала з важкістю й тривалістю перебігу тонко-, товстокишкових нориць. Так, у групі з середньою ($25,12 \pm 3,49$ доби) і тяжкою дисплазією ($28,19 \pm 4,06$ доби) середній ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії ($15,43 \pm 2,17$) і з легким ступенем дисплазії ($18,34 \pm 2,9$). Загальна летальність у дослідній групі (n = 30) становила 10%, що дещо нижче літературних даних ($16,5\text{--}57,5\%$).

У групі пацієнтів із середнім ступенем дисплазії був зафіксований 1 летальний випадок (8,3%). У групі хворих з тяжкою дисплазією були

2 летальні випадки, що становить 20%. Варто зазначити, що в 4 хворих з 4-м класом ASA і середнім ступенем дисплазії зафіксовано 1 летальний випадок – 25%, що практично відповідає літературним даним (22–30%)¹⁴. У хворих (5) з аналогічним 4-м класом ASA в групі з тяжкою дисплазією летальність становила 40%, що майже вдвічі більше.

Це дає змогу стверджувати, що тяжчий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями й однаковим соматичним статусом (ASA 4) є несприятливою прогностичною ознакою та у 1,6 раза (на 62,5%) збільшує частоту летальних випадків.

ВИСНОВКИ

Найбільш інформаційними фенотипічними маркерами НДСТ у хворих із неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення та кишковими норицями є: вісцеральний, судинний та аритмічний синдроми.

Наявність дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення та кишковими норицями є обтяжувальним коморбідним фактором, що необхідно враховувати під час вибору адекватної хірургічної тактики й комплексного патогенетично обґрунтованого лікування.

Тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів, яка ускладнена розповсюдженням перитонітом, є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі (на 87,5%) збільшує частоту летальних випадків.

Тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями є несприятливою прогностичною ознакою й у 1,6 раза (на 62,5%) збільшує частоту летальних випадків.

АНОТАЦІЯ

Обстежено 62 хворих з післяопераційними хірургічними ускладненнями (неспроможність швів анастомозів, зовнішні тонко-, товстокишкові нориці), які лікувались у ДУ «НІХТ ім. О. О. Шалімова» впродовж 2016–2019 рр. Виявлено найбільш інформаційні фенотипічні маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у хворих: вісцеральний (80,5%), судинний (71,5%), аритмічний (62%) синдроми. Проведено оцінювання стану метаболізму сполучної тканини шляхом визначення вмісту в сироватці крові вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів у сечі; комплексне

¹⁴ Хірургічне лікування хворих з урахуванням прогнозу перебігу абдомінального сепсису / В.В. Бойко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 3. С. 54–58.

гістологічне й імуногістохімічне дослідження для оцінки особливостей і властивостей сполучної тканини.

Встановлено, що пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену й ступеня тяжкості НДСТ може використовуватися для прогнозування розвитку й перебігу ускладнень у хворих із післяопераційними ускладненнями. Виявлено, що наявність дисплазії сполучної тканини в таких хворих є обтяжувальним коморбідним фактором, який важко піддається лікуванню й супроводжується високими показниками летальності, що необхідно враховувати під час вибору адекватної хірургічної тактики й комплексного, патогенетично обґрунтованого лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Неспроможність кишкових анастомозів / В.В. Бойко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2013. № 6(63). С. 5–8.
2. Redo coloanal anastomosis: a retrospective study of 66 patients / S. Pitel et al. *Ann Surg*. 2012. № 256(5). P. 806–811.
3. Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies / Z. de Sharonne et al. *Int. J. Colorectal Dis*. 2012. № 27. P. 843–853.
4. Enterocutaneous fistula complicating trauma laparotomy: A major resource burden / P. G. R. Teixeira et al. *Am Surg*. 2009. № 75(1). P. 30–32.
5. Nutrition and management of enterocutaneous fistula / D. Lloyd et al. *Br J Surg*. 2006. № 93(9). P. 1045–1055. DOI: 10.1002/bjs.5396.
6. Кадурина Т.Ю., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Санкт-Петербург : ЭЛБИ, 2009. 714 с.
7. Нечаева Г.Ю., Мартынов А.Ю. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к диагностике и лечению. Ставрополь : МИА, 2017. 399 с.
8. Manu L.N., Malbrain G. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: A multicenter epidemiological study. *Crit Care Med*. 2005. № 33. P. 315–322.
9. Patent of Ukraine № 120158 UA, IPC A61B 8/12 (2017) The method for the diagnosis of undifferentiated dysplasia of the connective tissue / Usenko O.Yu., Voitiv Y.Yu., Shcherbina S.I.; № u2017 03889; declared 04/20/2017; publ. 10/25/2017, Bull. № 20.
10. Мельник В.М., Пойда О.І. Хірургічна тактика при неспроможності швів міжкишкових анастомозів. *Клінічна хірургія*. 2016. № 6. С. 8–12.
11. Surgical treatment – evidence-based and problem-oriented / edited by G. Rene et al. Munchen, 2001. 843 p.

12. Whelan J, Ivatury R. Enterocutaneous fistulas: an overview. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2011. № 37(3). P. 251–258. DOI: 10.1007/s00068-011-0097-2.

13. Enteric fistulas: principles of management / W.P. Schechter et al. *J Am Coll Surg*. 2009. № 209. P. 484–91.

14. Хірургічне лікування хворих з урахуванням прогнозу перебігу абдомінального сепсису / В.В. Бойко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 3. С. 54–58.

Information about author:

Voitiv Ya. Yu.,

MD, PhD (Med),

Associate Professor Department of Surgery and Transplantology

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

30, Heroiv Sevastopolia Str., Kyiv, 03680, Ukraine