



Оригінальна стаття / Original article

Journal of PERIOPERATIVE MEDICINE

Медицина Періопераційна • Perioperacionная Медицина

• www.perioperative.org.ua •

Вплив L-аргініну на швидкість розрішення післяопераційного парезу кишечника у хворих з ургентною абдомінальною патологією

Новицька-Усенко Л. В., Клигуненко О. М., Дьомін С. Г., Захарчук О. В., Лаврова Г. І.

ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", Дніпро

Резюме. *Актуальність.* Моторно-евакуаторна дисфункція шлунково-кишкового тракту широко розповсюджена в післяопераційному періоді і виникає не тільки після великих операцій на черевній порожнині, заочеревинному просторі, а й після невеликих за обсягом оперативних втручань, у тому числі виконаних лапароскопічно. Порушення моторики шлунка та кишечника зазвичай триває перші 3–5 діб після операції, що підвищує тривалість перебування в стаціонарі, летальність та вартість лікування [1, 2].

Мета. Підвищення ефективності інтенсивної терапії після невідкладних абдомінальних операцій шляхом розробки та обґрунтування медикаментозної корекції порушень моторики кишківника на підставі вивчення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту, маркерів запалення, показників гемодинаміки та електролітного складу крові.

Матеріали та методи. Обстежено 51 хворих, яким у КЗ "Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня" ДОР проводилися оперативні втручання лапаротомним доступом з приводу защемлених кил, гострої кишкової непрохідності, перфорації виразок 12-палої кишки з розлитим перитонітом. Залежно від варіанта медикаментозної корекції післяопераційного порушення моторики кишківника хворих було поділено на дві групи. До 1 (контрольної) групи увійшло 27 пацієнтів. Тривалість оперативного втручання у хворих цієї групи становила $81,5 \pm 29,0$ хвилин. Медикаментозна корекція порушень моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту у них проводилася комбінацією метоклопраміду та неостигміну броміду. До 2 (основної) групи увійшло 24 хворих, серед яких було 9 чоловіків і 15 жінок. Тривалість оперативного втручання складала $104,6 \pm 48,3$ хвилини. Хворим цієї групи медикаментозна корекція моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту проводилася комбінацією розчину 0,5% метоклопраміду та L-аргініну (Тівортін, "Юрія-Фарм", Україна). Моторно-евакуаторні порушення шлунково-кишкового тракту, вимірювання внутрішньочеревного тиску, параметрів гемодинаміки, маркерів запалення здійснювали до операції, через 1, 3 і 7 діб після неї. Прикінцевими результатами лікування були: тривалість перебування у ВАІТ та у стаціонарі, летальність у ВАІТ та у стаціонарі, строки відновлення самостійного відходження газів та відновлення самостійної дефекації. Кінцевою точкою дослідження була 28 доба після оперативного втручання, коли оцінювали якість життя за шкалою Rancho Los Amigos Scale (RLAS).

Результати. До операції гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини супроводжуються моторно-евакуаторними розладами шлунково-кишкового тракту, помірною внутрішньочеревною гіпертензією, гемодинамічними змінами у вигляді підвищення роботи лівого шлуночка при зменшенні його потужності, збільшенням периферичного судинного опору на тлі зменшення ударного об'єму. В післяопераційному періоді стандартної стимуляції шлунково-кишкового тракту у більшості хворих порушення моторики шлунково-кишкового тракту досягають свого максимуму на 2–3 добу та супроводжуються підвищенням внутрішньочеревного тиску, наростаючим збільшенням судинного опору, підвищеною роботою лівого шлуночка при зменшеній його потужності та запальною відповіддю організму, яка зберігається понад 7 діб після операції. Прискорення відновлення перистальтики

настає при включенні до терапії L-аргініну і супроводжується зменшенням постнавантаження, сталою роботою лівого шлуночка при збільшенні його потужності та прискореним розрешенням запальної відповіді організму.

Висновки. Використання сполучення метоклопраміду з L-аргініном при порушеннях моторно-евакуаторної функції у хворих з ургентною абдомінальною патологією зменшує навантаження на серцевий м'яз, активізує протизапальну ланку цитокінової системи, прискорює нормалізацію внутрішньочеревного тиску, збільшує швидкість самостійного відходження газів, самостійної дефекації та скорочує перебування пацієнтів у ВАІТ, що дозволяє рекомендувати його як найбільш оптимальний варіант поновлення моторики кишок після невідкладних операцій в абдомінальній хірургії.

Ключові слова: післяопераційний парез кишечника, L-аргінін, гемодинаміка, маркери запалення.

Введення

Післяопераційний парез кишечника – це пригнічення рухової активності шлунково-кишкового тракту (ШКТ) з порушенням евакуації його вмісту, які об'єктивно проявляються послабленням кишкових шумів, затримкою відходження газів, здуттям живота в перші 24–48 годин після виконання оперативного втручання [3, 4]. Післяопераційні порушення моторики шлунка та кишечника тривають перші 3–5 діб після операції. Розвиток їх підвищує тривалість перебування в стаціонарі, летальність та вартість лікування.

При затримці просування кишкового вмісту відбувається різке збільшення мікрофлори, змінюється її характер і втрачається одна з основних її функцій – антагонічна активність по відношенню до умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів. Останні інтенсивно розмножуються, починають активно функціонувати, в результаті чого порушується транспорт електrolітів, посилюється секреція у просвіт кишки. Утворені продукти гниття в комбінації зі зростаючою кількістю мікробних токсинів роблять вміст паретично зміненого кишечника надзвичайно токсичним. Перерозтягнення кишкової трубки газами, порушення мікроциркуляції та безпосередній вплив токсичних речовин на слизову оболонку кишки призводять до порушень її бар'єрних функцій. Із просвіту кишки в її стінку надходить велика кількість продуктів незавершеного метаболізму, які негативно впливають на передачу нервових імпульсів, функцію ендотелію, посилюють синдром системної запальної відповіді (ССЗВ) та замикають “порочне коло” [5, 6, 7].

Патогенез парезу ШКТ складний і має не одну, а декілька причин розвитку [8]. На теперішній час поширеною є теорія про двофазний розвиток післяопераційних порушень шлунково-кишкової моторики. Перша фаза розпочинається в ранньому післяопераційному періоді, на протязі перших 3 годин після абдомінальної операції. У цей час пригнічення моторики ШКТ відбувається рефлекторно за участі центральної нервової системи, коли спинномозкові аферентні нервові закінчення сенсibiliзуються до таких потенційно негативних чинників, як тканинне uszkodження, ішемія та запалення, викликаних операційною травмою. Під час другої фази (перші 24 години після операції) розвивається запальна відповідь, яка характеризується міграцією лейкоцитів до м'язового шару кишечника та виділенням ними прозапальних цитокінів, результатом чого стає тривале пригнічення кишкової моторики [8, 9, 10].

Медіатори запалення викликають дистонію артеріол та венул, пошкоджують ендотелій, підвищують проникність капілярів з виотком білкових макромолекул, виникає стаз крові в капілярах з утворенням мікротромбів у них. В результаті виникає секвестрація та депонування крові, що призводить до гіповолемії, зниження переднавантаження, зменшення фракції серцевого викиду і периферичного судинного опору та, як наслідок, – зниження перфузії тканин. Гіперперфузія посилює гіпоксію тканин та метаболічні порушення, призводячи до розвитку поліорганної недостатності (ПОН). Патологічні зміни супроводжуються артеріальною гіпотонією з низьким серцевим викидом, які рефрактерні до об'ємного навантаження внаслідок зниженої чутливості α - та β -адренорецепторів до катехоламінів. Має значення також кардіодепресивна дія прозапальних TNF α , IL-1 та пероксинітриду, яка веде до систолічної та діастолічної дисфункції міокарда, в той час як протизапальний IL-10 не впливає на гемодинамічну серцево-судинну відповідь при ендотоксемії [11, 12].

Такі патологічні зміни зумовлюють порушення O_2 -балансу організму, який є ключовим показником життєзабезпечення. В цій ситуації знижується доставка O_2 внаслідок гемодинамічних порушень і на тлі підвищення метаболізму, що призводить до збільшення потреби організму в O_2 . Порушення системи кровообігу та O_2 -балансу пов'язані з ішемією кишечника, ентєральною недостатністю та включенням їх до механізмів ендогенної інтоксикації, системної запальної відповіді та ПОН. Якщо тривалість гіперперфузії кишечника невелика, то інтенсивне споживання O_2 може бути відновлене після нормалізації його доставки. Якщо гіперперфузія тривала, то реперфузія не завжди спроможна забезпечити відновлення рівня споживання O_2 . Крім того, реперфузія сприяє підвищенню продукції активних радикалів O_2 , які додатково пошкоджують кишкову стінку та її судинну мережу.

Внаслідок uszkodження ендотелію розвивається каскад патологічних процесів, прогресує тканинна гіпоксія, виникають глибокі зміни в системі гемостазу, що в сукупності призводить до порушень функції всіх органів і тканин. Ендотелій дуже чутливий до зниження доставки O_2 . В умовах гіпоксії в ендотелії активуються фактори транскрипції NF- κ B, AP-1, HIF-1, які індуюють експресію ряду речовин, що посилюють процеси регуляції судинного тону та міграції. Одночасно знижується активність eNOS та виникають порушення в системі метаболізму оксиду азоту [13], який виступає універсальним регулятором клітинного і тканинно-

го метаболізму [14, 15]. Науковий інтерес до оксиду азоту (NO) зумовлений насамперед тим, що він бере участь у регуляції багатьох функцій, таких як судинний тонус, серцева скоротливість, агрегація тромбоцитів, нейротрансмісія, синтез АТФ та білка, а також модулює імунну відповідь [15].

Субстратом для синтезу NO в організмі людини є L-аргінін, з якого під дією ферментів NO-синтаз утворюється необхідна кількість цієї речовини. Постійний синтез невеликої кількості NO необхідний для підтримання фізіологічних функцій організму та відбувається з допомогою конституціональних NO-синтаз. При стресових станах, пов'язаних з інтенсифікацією білкового та креатининового обміну (великі фізичні навантаження, інфекційні захворювання, сепсис, відновлювальний період після травм та оперативних втручань, загоєння ран) L-аргінін стає незамінною амінокислотою і повинен надходити до організму ззовні. Дослідженнями [15, 16] доведено позитивну роль використання оксиду азоту при ішемічно-реперфузійному пошкодженні, пошкодженні ендотелію, гострому респіраторному дистрес-синдромі шляхом модуляції мітохондріального дихання та зміни потреби в кисні. В експериментальних дослідженнях [11, 12] продемонстровано, що введення тваринам L-аргініну приводило до посилення утворення оксиду азоту в організмі, що супроводжувалося підвищенням утворення NO в тканині печінки, а також сумарної кількості стабільних метаболітів оксиду азоту (NO_2 та NO_3) в плазмі крові та сечі і підвищенням функціональної активності мітохондрій. За результатами метааналізу [17], застосування L-аргініну асоціювалося з можливістю відновлення порушеної ендотеліальної функції, проте не мало можливості додатково покращити функцію ендотелію. Низькі дози L-аргініну (3 г на добу) були так само ефективні, як і високі дози (24 г на добу), внаслідок чого можна припустити, що профілактичних дозових доз достатньо для індукції позитивного ефекту. У деяких дослідженнях продемонстровано, що L-аргінін може виступати регулятором спланхнічного кровотоку, а його включення до інфузійної терапії після операцій на органах ШКТ покращувало результати лікування [18, 19, 20].

Мета роботи: підвищення ефективності інтенсивної терапії після невідкладних абдомінальних операцій шляхом розробки та обґрунтування медикаментозної корекції порушень моторики кишківника на підставі вивчення моторно-евакуаторної функції шлунково-кишкового тракту, маркерів запалення, показників гемодинаміки та електролітного складу крові.

Матеріали та методи. Обстежено 51 хворого у КЗ “Дніпропетровська шоста міська клінічна лікарня” ДОР, яким проводилися оперативні втручання лапаротомним доступом з приводу защемлених кил, гострої кишкової непрохідності, перфорації виразок 12-палої кишки з розлитим перитонітом. Критерії включення хворих у дослідження: вік – 40–85 років; відсутність алергічних реакцій на препарати, які застосовувалися у процесі дослідження; відсутність декомпенсації супутньої патології (клас за ASA II–III), згода пацієнта на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: необхідність у релапаротомії на будь-якому етапі дослідження; вік пацієнта менше 40 або більше 85 років; наявність онкологічної патології; декомпенсація супутньої патології (клас за ASA IV і більше);

алергічні реакції на застосування препаратів в анамнезі; відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Залежно від варіанта медикаментозної корекції післяопераційного порушення моторики кишківника хворі, методом випадкового вибору, були розподілені на дві групи.

До 1 (контрольної) групи увійшло 27 пацієнтів, серед яких було 10 чоловіків та 17 жінок. Середній вік обстежених склав $55,9 \pm 15,9$ років, ІМТ – $26,6 \pm 4,9$. Тривалість оперативного втручання становила $81,5 \pm 29,0$ хвилин. У післяопераційному періоді медикаментозна корекція порушень моторно-евакуаторної функції ШКТ проводилася комбінацією метоклопраміду та неостигміну броміду. 0,5% розчин метоклопраміду вводили внутрішньовенно по 10 мг 3 рази на добу через $16,0 \pm 1,3$ години після операції на протязі 5 діб. Розчин неостигміну броміду (0,05%) вводили внутрішньом'язово по 0,5 мг (1 мл) 3 рази на добу через $17 \pm 1,5$ години після операції до 5 діб.

До 2 (основної) групи увійшло 24 хворих, серед яких було 9 чоловіків і 15 жінок. Середній вік обстежених склав $56,8 \pm 16,4$ років, ІМТ дорівнював $29,1 \pm 7,5$. Тривалість оперативного втручання складала $104,6 \pm 48,3$ хвилини. Хворим цієї групи медикаментозна корекція моторно-евакуаторної функції ШКТ проводилася комбінацією розчину 0,5% метоклопраміду та L-аргініну (Тівортін, “Юрія-Фарм”, Україна). 0,5% розчин метоклопраміду вводили внутрішньовенно по 10 мг 3 рази на добу через $16,0 \pm 1,3$ години після операції до 5 діб. L-аргінін призначали через $12,0 \pm 1,5$ години після операції в дозі 4,2 г 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно до 5 діб.

Моторно-евакуаторні порушення ШКТ (частоту розвитку здуття живота, відчуття нудоти, блювання, затримки відходження газів, початок самостійного відходження газів та час першої самостійної дефекації), параметри гемодинаміки (рівні систолічного (АТС), діастолічного (АТД), середнього артеріального тиску (САТ), серцевий індекс (СІ), ударний об'єм (УО), загальний (ЗПСС) та питомий (ППСС) судинний опір, частоту серцевих скорочень (ЧСС), хвилиний об'єм кровообігу (ХОК), роботу лівого шлуночка (РЛШ) та його потужність (Р), маркери запалення (рівні лейкоцитів, фібриногену, IL-1a, TNF α , IL-10, розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та визначення рівнів електролітів сироватки крові (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) проводили до операції, через 1, 3 і 7 діб після неї. Величину внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) визначали до операції, через 1, 2 і 3 доби після неї. Прикінцевими результатами лікування були: тривалість перебування у ВАІТ та у стаціонарі, летальність у ВАІТ та у стаціонарі, строки відновлення самостійного відходження газів та строки відновлення самостійної дефекації. Кінцевою точкою дослідження була 28 доба після оперативного втручання, коли оцінювали загальну летальність та кількість пацієнтів, які досягли VIII рівня якості життя за шкалою Rancho Los Amigos Scale (RLAS). Реєстрацію показників центральної гемодинаміки та хронокардіометричних показників здійснювали реоплетизмографом “DX-NT-РЕГИНА” (Україна), сполученим з персональним комп'ютером. Рівень цитокінів у сироватці крові визначали за допомогою стандартних наборів реактивів “Diaclone” (Франція) методом

імуноферментного аналізу (ELISA) на імуноферментному аналізаторі "HumaReader". Концентрацію електролітів у сироватці крові визначали методом іоноселективної потенціометрії на аналізаторі "Cobas b 221". Для встановлення регіональних особливостей обстежено 15 здорових добровольців віком від 20 до 60 років (середній вік $30,3 \pm 5,3$ року). Показники здорових добровольців були прийняті за норму. Статистична обробка отриманих даних проводилась за допомогою пакету програм Statistica v 8.0.

Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедицини етики ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (протокол № 2 від 25.01.2011 р.).

Результати та їх обговорення. Аналіз показав, що при надходженні до стаціонару хворі мали ознаки системної запальної реакції у вигляді збільшення кількості лейкоцитів на 58,8% ($p < 0,001$), шестикратного ($p < 0,001$) зростання ЛП, підвищення прозапального IL-1 на 25,1% понад норму ($p = 0,047$) з одночасним чотирикратним зменшенням рівня TNF ($p < 0,001$). Це вказувало на дисбаланс імунної регуляції організму і супроводжувалося підвищенням рівня протизапального IL-10 на 91,3% ($p < 0,001$). Водночас ми відзначали зменшення потужності лівого шлуночка на 23,5% ($p < 0,001$) відносно норми, збільшення периферичного судинного опору на 45,1% ($p < 0,001$) понад норму на тлі зменшення УО на 34,2% ($p < 0,001$) від нормального значення та компенсаторне збільшення ЧСС на 52,2% ($p < 0,001$). ВЧТ був підвищеним у 63,1% хворих. Середнє значення його перевищувало верхню межу норми на 58,5% ($p < 0,001$). Розвиток запальних процесів у черевній порожнині супроводжувався порушенням моторно-евакуаторної функції ШКТ. Так, до операції у 53,4% обстежених ми спостерігали затримку відходження газів, у 68,9% була наявна нудота, у 31% – блювання. Це призводило до електролітичних порушень у вигляді зменшення рівня калію сироватки крові на 11,1% ($p = 0,001$).

Через 1 добу після операції у хворих обох груп порушення моторики кишечника наростали. У контрольній групі наявність їх підтверджувалася затримкою відходження газів у 94% хворих. При цьому відчуття переповнення в животі було у 96,6% обстежених, нудота – у 59,2%, блювання – у 11,1%. Здуття живота спостерігали у 100% хворих, що вказувало на наявність післяопераційного парезу кишечника. Моторно-евакуаторні порушення супроводжувалися підвищенням ВЧТ у 92,6% обстежених. Середнє значення ВЧТ перевищувало верхню межу норми на 66,6% ($p < 0,001$). Разом з тим, на тлі застосування L-аргініну затримка відходження газів відзначалась у 67,5% хворих. Відчуття переповнення в животі було тільки у 83% обстежених, нудота – у 33%, блювання – у 8,3%. Здуття живота через добу після операції зменшувалося до 75%. Середнє значення ВЧТ статистично значимо не відрізнялося від норми.

Посилення моторно-евакуаторних порушень призводило до змін гемодинаміки та судинного тону в групах. Так, на тлі стандартної стимуляції кишечника рівень ЗПОС зменшувався на 28,7% ($p = 0,001$) відносно доопераційного та був нижчим за норму на 9,6%. У хворих 2 групи значення ЗПОС статистично значимо не відрізнялися від доопераційних. Підвищення ВЧТ, розвиток стрес-реакції організму на операційну травму

вимагало відповідного підвищення роботи серця для забезпечення метаболічних процесів, насамперед, для доставки O_2 . ЧСС статистично значуще не відрізнялося між групами. Підвищення ХОК було зареєстровано в 1 групі. Значення його перевищувало показники 2 групи на 20% ($p = 0,003$). Підвищення ХОК у 1 групі відбувалося як за рахунок збільшення ЧСС, так і внаслідок підвищення УО на 23,7% ($p = 0,017$) відносно доопераційного. На тлі L-аргініну величина ХОК не змінювалася відносно доопераційного етапу, що пояснювалося відсутністю змін УО та УІ. За умов підвищеного постнавантаження збереження стабільних УО, УІ і ХОК на тлі L-аргініну супроводжувалося сталою роботою та потужністю лівого шлуночка. Разом з цим, у хворих 1 групи за рахунок підвищення ЧСС та УО зростала РЛШ, яка перевищувала показники 2 групи на 31,3% ($p < 0,001$). Пропорційно потужності лівого шлуночка збільшувалася його робота. Так, у хворих 1 групи Р збільшувалася на 19% ($p = 0,004$) проти доопераційного рівня, що на 17,5% ($p = 0,023$) перевищувало рівень 2 групи. При застосуванні метоклопраміду та прозерину формувалася помірно-гіпердинамічний тип, на що вказувала величина СІ, яка на 29,2% ($p < 0,001$) перевищувала показник 2 групи. У хворих, які отримували L-аргінін, тип кровообігу залишався помірно-нормодинамічним.

Через 1 добу після операції також відбувалися зміни у рівнях про- та протизапальних цитокінів. Рівень TNF α у контрольній групі підвищувався на 72,7% ($p = 0,02$) відносно доопераційного рівня, проте залишався нижчим за норму. В цей же час рівень TNF α в групі, де застосовували L-аргінін, статистично значуще не відрізнявся від доопераційного. Прозапальний IL-1 α знижувався на 296% ($p < 0,001$) у хворих 1 групи, тоді як у хворих 2 групи рівень його перевищував рівень 1 групи на 84,7% ($p = 0,003$). У хворих обох груп активувалася протизапальна ланка цитокінової відповіді, на що вказувало зростання протизапального IL-10. На тлі L-аргініну рівень його був більшим і на 163% ($p < 0,001$) перевищував норму.

Максимальне зростання ВЧТ у хворих обох груп ми спостерігали на 2 добу після операції. При цьому кількість хворих з підвищеним ВЧТ була різною по групах. Так, у контрольній групі 100% хворих мали підвищений ВЧТ, натомість у 2 групі 20% хворих мали нормальне його значення. Середнє значення ВЧТ перевищувало норму у хворих 1 групи на 48,5% ($p < 0,001$), 2 – на 45,7% ($p = 0,002$).

Через 3 доби після операції ВЧТ в обох групах знижувався. Найбільша кількість хворих з підвищеним ВЧТ була в 1 групі – 58,8%. У цій групі його середнє значення перевищувало норму на 27% ($p = 0,037$), проте не досягало ВЧГ 1 ступеня. У хворих 2 групи середнє значення ВЧТ було нижчим відносно доопераційного рівня на 30,9% ($p < 0,001$). Через 3 доби після операції значно зменшувалася частота реєстрації моторно-евакуаторних порушень в обох групах. Разом з тим у хворих 1 групи затримка відходження газів спостерігалась у 7,4% хворих, тоді як на тлі застосування L-аргініну в усіх хворих спостерігалось самостійне відходження газів.

Зниження ВЧТ та зменшення проявів моторно-евакуаторних порушень ШКТ формували гемодинамічну реакцію. У 1 групі явища периферичного вазоспазму посилювалися (ЗПОС перевищував норму на 42,6%, $p < 0,001$).

У групі, де застосовувався L-аргінін, явища периферичного вазоспазму зменшувалися. У цій групі рівень ЗПСС перевищував норму лише на 30,4% ($p < 0,001$). Це підтверджувало здатність L-аргініну зменшувати явища периферичної вазоконстрикції. У хворих 1 групи збільшення ЗПОС викликало додаткове навантаження на серцевий м'яз та призводило до зменшення серцевого викиду. На це вказувало зниження УО, значення якого при застосуванні прозерину було меншим за норму на 16,2% ($p = 0,012$). Водночас, у хворих 2 групи УО та УІ статистично значуще не відрізнялися від доопераційних. Зміни УО та УІ супроводжувалися компенсаторною тахікардією, яка зберігалася в обох групах. Збереження її впливало на ХОК, величина якого в 1 групі на 26% ($p = 0,001$) перевищувала початкову та на 23,8% ($p < 0,001$) – показник 2 групи. Разом з тим, у 2 групі ХОК лишився сталим, статистично значуще не відрізняючись від доопераційного. У хворих 1 групи збереження тахікардії, зменшення УО при збільшенні постнавантаження призводило до змін Р та РЛШ. У хворих 1 групи РЛШ перевищувала доопераційний рівень на 22,3%, норму – на 23,9% ($p < 0,001$). Р лівого шлуночка зменшувалася та була нижчою за норму на 9,5% ($p = 0,006$). Це призводило до зниження СІ та переходу гемодинаміки з помірно-гіпердинамічного в нормодинамічний тип. У обстежених 2 групи РЛШ лишалася на попередньому рівні, а Р збільшувалася.

Разом зі зменшенням проявів порушень моторики ШКТ через 3 доби після операції явища запальної відповіді також зменшувалися. У хворих 1 групи зберігалася тенденція до подальшого зниження ІЛ-1 α , який був нижчим за норму на 306% ($p < 0,001$). При цьому рівень ІЛ-10 перевищував норму, відповідно, на 60,9% ($p < 0,001$) та 80,4% ($p < 0,001$).

Через 7 діб після операції у 100% обстежених було наявне самостійне відходження газів. Проте 11,5% хворих 1 групи відчували переповнення в животі, 7,6% – нудоту, у 3,8% – було наявне здуття живота. Водночас у хворих не було зареєстровано жодного випадку нудоти. Вищевикладене свідчило про те, що під впливом L-аргініну прискорювалося відновлення активної моторно-евакуаторної діяльності ШКТ та зменшувалися неприємні суб'єктивні відчуття.

Нормалізація пасажу по кишечнику призводила до змін гемодинаміки. Явища периферичного вазоспазму зберігалися в обох групах, проте тенденція до змін ЗПОС по групах була різною. Так, на тлі застосування L-аргініну ЗПОС продовжував знижуватися. Разом з цим, на продовження посилення периферичного вазоспазму у 1 групі вказувало зростання ЗПОС на 34% ($p < 0,001$) відносно до норми. Зменшення постнавантаження у 2 групі полегшувало роботу серця. На це вказували сталі показники УО та УІ, які не змінювалися відносно попереднього етапу, проте були дещо нижчими за норму. Для підтримання ХОК на сталому рівні при зниженому серцевому викиді розвивалася компенсаторна тахікардія. Проте тенденція до нормалізації ЧСС зберігалася. Величина ЧСС була нижчою за доопераційну у 2 групі на 8,9% ($p = 0,024$), а РЛШ статистично значуще не відрізнялася від норми. При цьому відбувалося збільшення потужності лівого шлуночка, яка перевищувала доопераційний рівень на 58,8% ($p < 0,001$), норму – на 28,6% ($p < 0,001$). Посилення постнаванта-

ження у 1 групі призводило до збільшення навантаження на серцевий м'яз та знижувало серцевий викид. Так, УО та УІ у 1 групі хворих були меншими за норму на 25,5% ($p < 0,001$) і 30,6% ($p < 0,001$) відповідно.

На фоні відновлення пасажу по ШКТ, тенденції до нормалізації показників гемодинаміки явища запальної відповіді через 7 діб після операції зменшувалися. У 1 групі хворих зберігалася тенденція до зниження прозапальних ІЛ-1 α та TNF α , а їх рівні були нижчими за норму на 503% ($p < 0,001$) та 57,9% ($p < 0,001$). У 2 групі рівень ІЛ-1 α перевищував значення 1 групи на 367% ($p < 0,001$). При цьому рівень TNF α залишався на попередньому рівні. У 1 групі відбувалося підвищення протизапального ІЛ-10, рівень якого перевищував норму на 78,2% ($p < 0,001$). Це свідчило про збереження запальної реакції при застосуванні традиційної стимуляції кишечника навіть через 7 діб після операції.

Аналіз кінцевих та прикінцевих результатів лікування (табл. 1) виявив, що при застосуванні L-аргініну та метоклопраміду відновлення перистальтики після операції прискорювалося, а самостійне відходження газів спостерігалось через 2,22 доби після операції. Це було на 21,8% ($p = 0,001$) меншим за показник 1 групи. Швидше відновлення перистальтики сприяло скороченню тривалості перебування у ВАІТ на 1,24 доби.

Висновки

1. При стандартній прокінетичній терапії (метоклопрамід з неостигміну бромідом) через 1 добу після операції до 92,1% збільшується кількість хворих з підвищеним ВЧТ, до 11,1% – з ВЧГ 1 ступеня. На другу добу після операції кількість хворих з підвищеним ВЧТ перевищує норму у 100% хворих, а кількість їх з ВЧГ 1–2 ступеня збільшується до 29,6%. Поновлення моторики кишківника через 3 доби після операції супроводжується нормалізацією ВЧТ у 55% хворих.
2. На тлі метоклопраміду з L-аргініном на 1 добу після операції кількість хворих з підвищенням ВЧТ зменшується і не перевищує 50%, із них 37,5% мають підвищений ВЧТ, 8,3% – ВЧГ 1 ступеня. На другу добу спостереження у 41,7% хворих ВЧТ нормалізується, у 16,7% – утримується ВЧГ 1 ступеня. На 3 добу після

Таблиця 1. Кінцеві та прикінцеві результати лікування у хворих обох груп

Показник	Наслідок лікування	
	1 група	2 група
Самостійне відходження газів, доба	3,2 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6
Самостійна дефекація, доба	4,1 \pm 0,8	2,8 \pm 0,7
Тривалість перебування у ВАІТ, діб	4,0 \pm 0,3	2,8 \pm 0,3
Тривалість перебування у стаціонарі, діб	14,8 \pm 0,8	12,8 \pm 0,5
Летальність у ВАІТ, %	0	0
Летальність у стаціонарі, %	3,7	0

операції ВЧТ відповідає нормі у 79,2% хворих, ВЧТ 1 ступеня мають 8,3% хворих.

- Використання поєднання метоклопраміду з L-аргініном зменшує навантаження на серцевий м'яз, активізує протизапальну ланку цитокінової системи, прискорює нормалізацію ВЧТ, збільшує швидкість самостійного відходження газів з $3,2 \pm 0,8$ до $2,2 \pm 0,6$ доби, самостійної дефекації – з $4,1 \pm 0,8$ до $2,8 \pm 0,7$ доби та скорочує перебування пацієнтів у БАІТ з $4,0 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,3$ доби, що дозволяє рекомендувати його як найбільш оптимальний варіант відновлення моторики кишок після невідкладних операцій в абдомінальній хірургії.

Література

- Warner WB, Vora S, Alonge A, Welgoss JA, Hurtado EA, von Pechmann WS. Intraoperative and Postoperative Gastrointestinal Complications Associated With Laparoscopic Sacrocolpopexy. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2012;18(6):321–4. Available from: <https://doi.org/10.1097/spv.0b013e3182724648>
- Schmidt J, Stoffels B, Savanh Chanthaphavong R, Buchholz BM, Nakao A, Bauer AJ. Differential molecular and cellular immune mechanisms of postoperative and LPS-induced ileus in mice and rats. *Cytokine* [Internet]. Elsevier BV; 2012 Jul;59(1):49–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.03.012>
- Kehlet H, Holte K. Review of Postoperative Ileus. *The American Journal of Surgery* [Internet]. Elsevier BV; 2001 Nov;182(5):S3–S10. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(01\)00781-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(01)00781-4)
- Bauer AJ, Boeckstaens GE. Mechanisms of postoperative ileus. *Neurogastroenterology and Motility* [Internet]. Wiley; 2004 Oct;16(s2):54–60. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1743-3150.2004.00558.x>
- Trier A, Moore BA, Pezzone MA, Overhaus M, Kalff JC, Bauer AJ. Colonic Postoperative Inflammatory Ileus in the Rat. *Annals of Surgery* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2002 Jul;236(1):56–66. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000658-200207000-00010>
- Kuruba R, Fayard N, Snyder D. Epidural analgesia and laparoscopic technique do not reduce incidence of prolonged ileus in elective colon resections. *The American Journal of Surgery* [Internet]. Elsevier BV; 2012 Nov;204(5):613–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2012.07.011>
- Choi HK, Lee YH, Park JP, Min K, Park H. Inflammatory Responses in the Muscle Coat of Stomach and Small Bowel in the Postoperative Ileus Model of Guinea Pig. *Yonsei Medical Journal* [Internet]. Yonsei University College of Medicine (KAMJE); 2013;54(6):1336. Available from: <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.6.1336>
- Schachtrupp A, Jansen M, Bertram P, Kuhlen R, Schumpelick V. Abdominelles Kompartmentsyndrom. *Der Anaesthesist* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2006 Jun;55(6):660–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00101-006-1019-2>
- The FO, Boeckstaens GE, Snoek SA, Cash JL, Bennink R, LaRosa GJ, et al. Activation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway Ameliorates Postoperative Ileus in Mice. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier BV; 2007 Oct;133(4):1219–28. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.07.022>
- De Jonge WJ, The FO, van der Coelen D, Bennink RJ, Reitsma PH, van Deventer SJ, et al. Mast cell degranulation during abdominal surgery initiates postoperative ileus in mice. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier BV; 2004 Aug;127(2):535–45. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.017>
- Kumar A, Zanotti S, Bunnell G, Habet K, Añel R, Neumann A, et al. Interleukin-10 blunts the human inflammatory response to lipopolysaccharide without affecting the cardiovascular response. *Critical Care Medicine* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2005 Feb;33(2):331–40. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000152229.69180.2>
- Jørgensen VL, Ibsen M, Andresen L, Schulzke JD, Perner A. Effects of endotoxaemia on markers of permeability, metabolism and inflammation in the large bowel of healthy subjects. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* [Internet]. Wiley; 2007 Sep;51(8):1085–92. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01381.x>
- Vanneste G, Van Nassauw L, Kalfin R, Van Colen I, Elinck E, Van Crombruggen K, et al. Jejunal cholinergic, nitrenergic, and soluble guanylate cyclase activity in postoperative ileus. *Surgery* [Internet]. Elsevier BV; 2008 Sep;144(3):410–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2008.05.011>
- Kalia N, Bardhan KD, Reed MW, Jacob S, Brown NJ. L-Arginine protects and exacerbates ethanol-induced rat gastric mucosal injury. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. Wiley; 2000 Aug;15(8):915–24. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02294.x>
- Lopez BL, Christopher TA, Griswold SK, Xin-liang M. Bench to Bedside Nitric Oxide in Emergency Medicine. *Academic Emergency Medicine* [Internet]. Wiley; 2000 Mar;7(3):285–93. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2000.tb01081.x>
- De Meirelles LR, Mendes-Ribeiro AC, Santoro MM, Mendes MA, da Silva MN, Mann GE, et al. Inhibitory effects of endogenous l-arginine analogues on nitric oxide synthesis in platelets: role in platelet hyperaggregability in hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* [Internet]. Wiley; 2007 Dec;34(12):1267–71. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04712.x>
- Mathru M, Huda R, Solanki DR, Hays S, Lang JD. Inhaled Nitric Oxide Attenuates Reperfusion Inflammatory Responses in Humans. *Anesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2007 Feb;106(2):275–82. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-200702000-00015>
- Obermaier R, von Dobschuetz E, Muhs O, Keck T, Drognitz O, Jonas L, et al. Influence of nitric oxide on microcirculation in pancreatic ischemia/reperfusion injury: an intravital microscopic study. *Transplant International* [Internet]. Wiley; 2004 May 1;17(4):208–14. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00147-004-0702-y>
- Bai Y, Sun L, Yang T, Sun K, Chen J, Hui R. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral l-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2008 Dec 3;89(1):77–84. Available from: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26544>
- Mathie RT, Ralevic V, Moore KP, Burnstock G. Mesenteric vasodilator responses in cirrhotic rats: A role for nitric oxide. *Hepatology* [Internet]. Wiley; 1996 Jan;23(1):130–6. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.510230118>

Влияние L-аргинина на скорость разрешения послеоперационного пареза кишечника у больных с urgentной абдоминальной патологией

Новицкая-Усенко Л. В., Клигуненко Е. Н., Демин С. Г., Захарчук Е. В., Лаврова А. И.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия» МЗ Украины, Днепр

Резюме. Актуальность. Моторно-эвакуаторная дисфункция желудочно-кишечного тракта широко распространена в послеоперационном периоде и возникает не только после больших операций на брюшной полости, забрюшинном пространстве, но и после небольших по объему оперативных вмешательств, в том числе выполненных лапароскопически [1, 2]. Целью данного исследования является повышение эффективности интенсивной терапии после неотложных абдоминальных операций путем разработки медикаментозной коррекции нарушений моторики кишечника на основании изучения моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, маркеров воспаления, показателей гемодинамики и электролитного состава крови.

Материалы и методы. Обследовано 51 больных, которым проводились urgentные оперативные вмешательства лапаротомным доступом по поводу ущемленных грыж, острой кишечной непроходимости, перфорации язв двенадцатиперстной кишки. В зависимости от варианта медикаментозной коррекции послеоперационного нарушения моторики кишечника пациенты были разделены на 2 группы. У больных первой (контрольной) группы ($n = 27$) в послеоперационном периоде медикаментозная коррекция моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта проводилась комбинацией раствора метоклопрамида и неостигмина бромидом. Больным второй (основной) группы ($n = 24$) в послеоперационном периоде медикаментозная коррекция моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта проводилась комбинацией раствора метоклопрамида и L-аргинина (Тивортин, «Юрия-Фарм», Украина). Моторно-эвакуаторные нарушения желудочно-кишечного тракта (частоту развития вздутия живота, тошноту, рвоту, задержку отхождения газов, начало самостоятельного отхождения газов, измерение внутрибрюшного давления), параметры гемодинамики, уровень систолического, диастолического, среднего артериального давления, сердечный индекс, ударный объем, общее периферическое сосудистое сопротивление, частоту сердечных сокращений, минутный объем кровообращения, работу и мощность левого желудочка, маркеры воспаления (уровень лейкоцитов, фибриногена, IL-1 α , TNF α , IL-10, лейкоцитарный индекс интоксикации, уровень электролитов сыворотки крови (Na $^+$, K $^+$, Ca $^{2+}$, Cl $^-$) изучали до и на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции.

Результаты. Применение L-аргинина уменьшало явления периферического вазоспазма, что за счет улучшения микроциркуляции стенки кишки способствовало ускоренному восстановлению моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта. При стандартной прокинетической терапии (комбинация метоклопрамида с неостигмина бромидом) через 1 сутки после операции до 92,1% увеличивается количество больных с повышенным внутрибрюшным давлением, на 2 сутки после операции количество больных с повышенным внутрибрюшным давлением увеличивается до 100%. Возобновление моторики кишечника через 3 суток после операции сопровождается нормализацией внутрибрюшного давления у 55% больных. На фоне применения L-аргинина с метоклопрамидом в 1 сутки после операции количество больных с повышенным внутрибрюшным давлением не превышает 50%, из них 37,5% имеют повышенное внутрибрюшное давление, 8,3% – внутрибрюшную гипертензию 1 степени. На вторые сутки наблюдения у 41,7% больных внутрибрюшное давление нормализуется, внутрибрюшная гипертензия 1 степени отмечается у 16,7%. На 3 сутки после операции внутрибрюшное давление соответствует норме у 79,2% больных, внутрибрюшная гипертензия 1 степени регистрируется у 8,3% больных.

Выводы. Использование комбинации метоклопрамида с L-аргинином уменьшает нагрузку на миокард, активизирует противовоспалительное звено цитокиновой системы, ускоряет нормализацию внутрибрюшного давления, увеличивает скорость самостоятельного отхождения газов и дефекации, сокращает пребывание пациентов в ОАИТ, что позволяет рекомендовать его в качестве наиболее оптимального варианта возобновления моторики кишечника после неотложных операций в абдоминальной хирургии.

Ключевые слова: послеоперационный парез кишечника, L-аргинин, гемодинамика, воспаление.

Effect of L-arginine on the resolution rate of postoperative ileus in patients with urgent abdominal pathology

Novitskaya-Usenko L. V., Kligunenko O. N., Dyomin S. G., Zaharchuk O. V., Lavrova A. I.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy» of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro

Abstract. Background. Postoperative ileus is widespread in the postoperative period and occurs not only after extended operations on the abdominal cavity, retroperitoneal cavity, but also after minor surgical interventions, including laparoscopic operations [1, 2]. The aim of this study is to increase the effectiveness of intensive care after urgent abdominal surgeries by developing a drug correction for bowel motility disorders based on studying of the motor and evacuator function of the gastrointestinal tract, inflammatory markers, hemodynamic parameters and electrolyte blood composition.

Materials and methods. 51 patients were examined, who underwent urgent surgical interventions with laparotomy access for infringed hernias, acute intestinal obstruction, perforation of duodenal ulcers. Depending on the variant of drug correction of postoperative intestinal motility disorder, patients were divided into 2 groups. The first (control) group ($n = 27$). In the postoperative period, the pharmacological correction of the motor-evacuator function of the gastrointestinal tract was performed by combining a solution of 0,5% metoclopramide and neostigmine bromide. The second (main) group ($n = 24$). In the postoperative period, the pharmacological correction of the motor-evacuator function of the gastrointestinal tract was performed by combining 0.5% metoclopramide solution and L-arginine (Tivortin, Yuriya-Farm, Ukraine). Motor-evacuation disorders of the gastrointestinal tract (the frequency of development of bloating, nausea, vomiting, delay in the escape of gases, an independent moving of gases, measurement of intra-abdominal pressure), parameters of hemodynamics, the level of systolic, diastolic, mean arterial pressure, cardiac index, stroke volume, total peripheral vascular resistance, heart rate, minute volume of blood circulation and left ventricular power, markers of inflammation (leukocyte count, fibrinogen, IL-1 α , TNF α , IL-10, calculation of leukocyte intoxication index, the study of electrolytes of blood serum (Na $^+$, K $^+$, Ca $^{2+}$, Cl $^-$) were studied before and after 1st, 3rd and 7th days after the operation.

Results. The use of L-arginine leads to a decrease in the phenomena of peripheral vasospasm, which, improving the microcirculation of the intestinal wall leads to a faster recovery of the motor-evacuator function of the gastrointestinal tract. With standard prokinetic therapy (combination of metoclopramide with neostigmine bromide), the number of patients with elevated intra-abdominal pressure increases in 92,1%, on the second day after surgery, the number of patients with elevated intra-abdominal pressure exceeds the norm in 100%. The resumption of intestinal motility 3 days after the operation is accompanied by the normalization of intra-abdominal pressure in 55% of patients. Against the backdrop of the use of L-arginine with metoclopramide on day 1 after the operation, the number of patients with an increase in intra-abdominal pressure does not exceed 50%. 37,5% of them have elevated intra-abdominal pressure, 8,3% have abdominal hypertension of the 1st degree. On the second day of the observation, intra-abdominal pressure in 41,7% patients normalized, abdominal hypertension of 1 degree was noted in 16,7% of them. On the 3rd day after surgery, intra-abdominal pressure corresponded to the norm in 79,2% of patients, abdominal hypertension of 1st degree was registered in 8,3% of patients.

Conclusions. The use of a combination of metoclopramide with L-arginine reduces the stress on the myocardium, activates - anti-inflammatory link of the cytokine system, accelerates the normalization of intra-abdominal pressure, increases the rate of self-evacuation, independent defecation, and reduces the patients' stay in the intensive care, which makes it possible to recommend it as the most optimal remedy for resuming motor activity intestines after urgent operations in abdominal surgery.

Key words: postoperative ileus, L-arginine, hemodynamics, inflammation.