

## АНОТАЦІЯ

*Гринчук А.Ф.* Диференційоване лікування хворих на поширений гострий перитоніт. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина, 14.01.03 – хірургія (22 Охорона здоров'я). – Буковинський державний медичний університет МОЗ України, Чернівці, 2021.

Дисертаційна робота містить результати комплексного експериментально-клінічного дослідження патогенезу гострого перитоніту (ГП), нових методів його діагностики та лікування, що дозволило створити новий алгоритм лікувальної тактики, заснований на використанні напрацьованої прогностичної шкали, який передбачає обґрунтований вибір обсягу лікування хворих до, протягом і після операції із застосуванням розроблених методів санації та дренивання очеревинної порожнини.

В експерименті виявлено, що впродовж 6-12 год від розвитку ГП узгоджено змінюється активність механізмів протеолізу і фібринолізу, через 24 год надмірно наростає колагеназна і неферментаційна фібринолітична активність плазми, через 48 год виникає дисбаланс механізмів протеолізу і фібринолізу, який через 72 год, змінюється необмеженим активуванням протеолізу і розвитком ДВЗ-синдрому.

Ініціацію ГП супроводжує синхронне активування редокс-реакцій, яке через 12 год сягає максимуму, через 24 год розвивається і надалі поглиблюється оксидативний стрес на тлі прогресування неспроможності антиоксидантних механізмів.

Сукупне оцінювання досліджених показників із застосуванням кореляційного аналізу засвідчило наявність взаємозв'язків між дослідженими механізмами та питомі закономірності змін їхньої активності в окремі часові проміжки розвитку ГП. Дискримінантний аналіз даних вказав, що в розвитку ГП доцільно виділяти дві стадії – реактивну і токсичну, поєднані спільними комплексними особливостями функційної активності досліджених регуляційних механізмів.

Результати гістологічних і гістохімічних досліджень очеревини, тонкої кишки, печінки, нирок, селезінки, легень засвідчили принципові відмінності морфологічних проявів у різних стадіях. В реактивній (6-24 год) виявлені функційні зміни. У токсичній (починається через 48 год) виникають явища дегенерації і деструкції в тканинах усіх органів, які прогресують через 72 год. З огляду на отримані дані, вважаємо, що, окрім наростання вмісту токсичних метаболітів, однією з основних причин переходу реактивної стадії в токсичну є порушення функцій тонкої кишки, формування додаткового джерела ендотоксинів в її просвіті.

В експерименті розроблений новий спосіб об'єктивного оцінювання поширеності ГП, заснований на визначенні ширини зони розсіювання (ШЗР) лазерного променя з довжиною хвилі випромінювання 0,63 мкм парієтальною очеревиною. Встановлено, що зростання відношення ШЗР лазерного променя запально зміненою ділянкою парієтальної очеревини до ШЗР такого ж променя здоровою очеревиною в 1,5-2 рази вказує на наявність асептичного ГП. Збільшення показника відношення понад двічі, свідчить про розвиток септичного ГП.

За клінічних умов у 28 хворих на ГП встановлені такі ж закономірності змін ШЗР, як і в експерименті. Результати клінічних спостережень засвідчили можливість використання запропонованого способу для оцінки поширеності ГП у хворих.

В експерименті виявлено, що після санації очеревинної порожнини розчином декаметоксину за ГП пригнічується реакція місцевих неспецифічних (активуються через 12 год) і специфічних (активуються через 24 год) клітинних механізмів захисту а ознаки регенерації відсутні протягом 48 год. Після інтраочеревинного уведення інтерферону  $\alpha 2b$  по завершенню санації, неспецифічні механізми активуються через 6 год, специфічні – через 12 год, через 48 год розвиваються процеси регенерації. Це свідчить, що розроблений метод можна використовувати для лікування ГП.

Дослідженнями змін спектрів люмінесценції плазми крові за гострого апендициту максимальні показники інтенсивності люмінесценції виявлені на

довжині хвилі  $\lambda = 472$  нм, за перфораційних виразок – на довжині хвилі  $\lambda = 468$  нм, за гострого холециститу та защемлених гриж – на довжині хвилі  $\lambda = 470$  нм. Отож даний метод можна використовувати з метою диференційного діагностування означених захворювань.

Проведений дисперсійний аналіз клінічно-лабораторних показників 169 хворих на різні форми ГП, у 79 з яких були післяопераційні ускладнення. З урахуванням результату розроблена двоетапна прогностична шкала. На першому етапі, до операції, шкала містить такі показники: характер основного захворювання, ГП, клас коморбідної патології. За визначеною сумою пунктів хворих поділяємо на групи звичайного (2-4 пункти), збільшеного (5-7 пунктів), середнього (8-9 пунктів) і високого (10 і більше пунктів) ризику виникнення післяопераційних ускладнень. Це дозволяє застосовувати необхідні заходи з профілактики розвитку ускладнень вже на етапі передопераційного підготування хворих.

Остаточне визначення ризику проводимо з урахуванням даних інтраопераційної ревізії та лабораторних досліджень. Шкала для другого етапу доповнена показниками вмісту паличкоядерних нейтрофілів, Мангаймського перитонітного індексу і виконання запрограмованої санації очеревинної порожнини. Групи ризику розмежовуємо так: < 18 пунктів – звичайний, 18-25 – збільшений (переважно ранові ускладнення), 26-34 – середній (абсцеси, інфільтрати, дифузний перитоніт, неспроможність швів), > 35 пунктів – високий ризик (тяжкий перитоніт, сепсис). Віднесення хворих до певної групи дозволяє обґрунтовано використовувати необхідні профілактичні заходи протягом та після операції.

Проведені дослідження дозволили запропонувати діагностично-лікувальний алгоритм. Його застосування дозволяє диференційовано обирати необхідний обсяг заходів на всіх етапах лікування на основі виділення груп ризику.

У хворих групи звичайного і збільшеного ризику за визначення показань до передопераційного підготування і його обсягу керуємося стандартними показаннями. У пацієнтів групи збільшеного ризику необхідно посилювати

антибактеріальну терапію. Хворим групи середнього ризику передопераційне підготування є необхідним навіть за відсутності стандартних показань. Підготування у них має превентивне значення. Окрім заходів, рекомендованих в настановах, обов'язковим є призначення комбінації антибіотиків. Підготування показано всім хворим з групи високого ризику. Окрім комплексу, рекомендованого в настановах, з урахуванням виявлених особливостей механізмів розвитку ГП, вважаємо за потрібне призначати засоби, що впливають на надлишкову активність протеолізу, окисних реакцій, регулюють систему гемостазу, мають гепато- і нефропротекторну дію.

В післяопераційний період хворим груп звичайного і збільшеного ризику достатньо базисної терапії, рекомендованої в настановах. Хворим групи середнього ризику, за наявності розлитого ГП, і всім хворим групи високого ризику, показані вищезначені засоби.

Обсяг операції у хворих групи звичайного ризику не відрізняється від рекомендованого. У хворих групи збільшеного ризику зростає небезпека виникнення запальних ранових ускладнень. Для їх профілактики необхідно після зашивання очеревини проводити поетапну санацію рани розчинами антисептиків протягом накладання швів, дренувати підшкірну клітковину. У хворих групи середнього ризику, окрім цього, слід акцентувати на заходах, що запобігають інтраабдомінальним ускладненням. За наявності чинників, що сприяють порушенням процесів регенерації, доцільно використовувати засоби, що запобігають виникненню неспроможності швів на порожнистих органах травлення. Необхідно також збільшувати кількість дренажів очеревинної порожнини.

У хворих групи середнього ризику з розлитим гнійним перитонітом, у всіх хворих групи високого ризику, а також за виразних запальних змін тканин, наявності міцних нашарувань фібрину, вважаємо за доцільне застосовувати додаткові заходи з санації очеревинної порожнини. Для цього запропонований дренажно-санаційний пристрій, через який у післяопераційний період проводимо промивання очеревинної порожнини розчинами антисептиків. У

пацієнтів групи високого ризику, окрім всього, доцільно розширити показання до запрограмованої санації очеревинної порожнини.

Застосування запропонованої лікувальної тактики і розробленого комплексу заходів дало нам змогу уникнути ускладнень у хворих на дифузний ГП, на 9,1% знизити летальність у хворих на розлитий ГП, на 18,8% знизити частоту розвитку залишкових інтраабдомінальних інфільтратів, запобігати нагноєнням післяопераційної рани, скоротити терміни перебування хворих на поширені форми ГП у стаціонарі, в середньому, на 2,5 дні.

*Наукова новизна одержаних результатів.* В експерименті вперше здійснена комплексна порівняльна оцінка динаміки протеолітичної, фібринолітичної активності, редокс-реакцій плазми крові й тканин, морфологічних змін в стінках тонкої кишки, печінки, нирок, селезінки, легень протягом розвитку ГП, виявлений взаємоз'язок між функційними і структурними змінами. Уточнені наукові дані щодо стадійності розвитку ГП, доведена наявність двох періодів – 6-24 год і 48-72 год, об'єднаних спільними закономірностями змін досліджених біохімічних і морфологічних критеріїв, котрі зумовленими якісними відмінностями функційної активності регуляційних механізмів і структурних змін органів впродовж розвитку ГП. Вперше вивчена можливість об'єктивного визначення поширеності ГП шляхом проведення порівняльних дослідження змін оптичних властивостей очеревини за різних форм ГП, показано, що зростання ШЗР лазерного променя запально зміненою очеревиною, порівняно до незміненої, понад 1,5 рази може слугувати об'єктивним критерієм наявності перитоніту. Вперше проведена порівняльна морфологічна оцінка редукції запальних змін очеревини після санації очеревинної порожнини розчинами антисептиків та інтраочеревинної інстиляції розчину інтерферону  $\alpha 2b$ , показано, що його уведення після промивання розчином антисептика сприяє прискоренню активації місцевих механізмів захисту і адекватному розвитку процесів регенерації.

В клінічних умовах вперше запропонований новий спосіб диференційної діагностики гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, заснований на порівняльному визначенні інтенсивності люмінесценції плазми

венозної крові на довжинах хвиль  $\lambda=468-475$  нм, показано, що зміщення пікових показників інтенсивності люмінесценції у короткохвильовий діапазон можна використовувати, як критерій диференційно-діагностичного розмежування. Вперше запроваджений розроблений спосіб діагностики поширеності ГП шляхом визначення ШЗР лазерного променю очеревиною. Вперше запропонований новий спосіб двоетапного прогнозування післяопераційного перебігу ГП шляхом комплексного оцінювання характеристик причини і тяжкості перитоніту, коморбідної патології, показників загального аналізу крові і особливостей проведеного хірургічного втручання, який дозволяє обґрунтовано виділяти групи ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень. Вперше запропонований новий алгоритм лікувальної тактики за ГП, заснований на диференційованому виборі обсягу лікувальних заходів до, протягом і після операції, який ґрунтується на урахуванні ризику виникнення ускладнень. Уточнені дані щодо ефективності розробленого способу пролонгованої санації очеревинної порожнини за ГП за допомогою запропонованого дренажно-санаційного пристрою, показано, що його застосування дозволяє на 18,18% скоротити кількість інтраабдомінальних запальних ускладнень.

*Практичне значення одержаних результатів.* Отримані наукові дані стали підґрунтям для напрацювання науково обґрунтованої комплексної лікувальної тактики у хворих на ГП, яка передбачає диференційований вибір обсягу заходів на всіх етапах лікування, з урахуванням виділення груп звичайного, збільшеного, середнього та високого ризику виникнення ускладнень. У результаті наукових досліджень створено та запроваджено в практичну діяльність закладів охорони здоров'я: новий метод диференційної діагностики гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини (патент на корисну модель № 139478), що базується на визначенні інтенсивності флуоресценції плазми венозної крові; новий метод діагностування поширеності перитоніту (патент на корисну модель № 143288), який полягає у вимірюванні ШЗР лазерного променю очеревиною; новий метод санації очеревинної порожнини (патент на корисну модель № 116220), який полягає в інтраочеревиному введенні розчину інтерферону  $\alpha 2b$ ;

нова шкала для передбачення розвитку ранніх післяопераційних ускладнень (патент на корисну модель № 143294), що передбачає двоетапне прогнозування з виділенням груп звичайного, збільшеного, середнього і високого ризику їх виникнення; уточнені показання до передопераційного підготування хворих, з урахуванням загрози виникнення ускладнень; новий спосіб формування дуоденостоми; новий спосіб пролонгованої санації і дренажу очеревинної порожнини (патент на корисну модель № 109756) шляхом застосування розробленого дренажно-санаційного пристрою (патент на корисну модель № 109758); уточнений обсяг консервативних заходів в післяопераційний період, з урахуванням загрози виникнення ускладнень.

Науково обґрунтована лікувальна тактика дозволила на 18,18% знизити частоту розвитку залишкових інтраабдомінальних інфільтратів у хворих на розлитий перитоніт, запобігти нагноєнням післяопераційної рани, скоротити терміни перебування хворих на поширені форми перитоніту на стаціонарному лікуванні, в середньому, на 2,5 дні.

*Ключові слова:* гострий перитоніт, протеоліз, фібриноліз, редокс-реакції, прогнозування перебігу, поширеність перитоніту, консервативне лікування, санація очеревинної порожнини.

## **ABSTRACT**

*Grynychuk A. F.* Differentiated treatment of patients with advanced acute peritonitis. – Manuscript copyright - A qualifying scientific paper as manuscript copyright.

Ph.D. thesis for the degree of candidate of Medical Sciences (A Doctor of Philosophy). Surgery specialty 14.01.03 – (22 Healthcare). - Bukovinian State Medical University of Ukrainian Ministry of Health, Chernivtsi, 2021.

The Ph.D. thesis includes the results of a comprehensive experimental and clinical study of acute peritonitis (AP) pathogenesis, new diagnostic methods, and treatment of it. This allowed us to create a new algorithm of treatment tactics based on the use of a developed prognostic scale. It provides the perfect choice of patients treatment of pre, while, and after surgery using the developed methods of debridement and drainage of the peritoneal cavity.

Within 6 -12 hours since AP has developed, the activity of the mechanism of proteolysis and fibrinolysis are found to change. 24 hours later the collagenase and nonenzymatic fibrinolytic activity of plasma has excessively increased. 48 hours later one can observe an imbalance of the mechanisms of proteolysis and fibrinolysis, which changes 72 hours later due to unlimited activation of proteolysis and the development of DIC syndrome.

The AP induction has been accompanied by synchronous activation of redox reactions, which has reached its maximum in 12 hours. 24 hours later oxidative stress has developed and become even more intense associated with the advance of antioxidant mechanisms failure.

Using correlation analysis, a total assessment of the studied indicators has shown that there is a relationship between the studied mechanisms and specific patterns of their activity changes at certain periods of AP development. The discriminant analysis of the data has distinguished two stages in AP development. These are reactive and toxic, which are united by common complex features of the functional activity of the studied regulatory mechanisms.

The results of histological and histochemical studies of the peritoneum, small intestine, liver, kidneys, spleen, and lungs have shown fundamental differences in morphological manifestations at different stages. There have been functional changes in the reactive one (6-24 hours). The phenomena of degeneration and destruction in the tissues of all organs have been determined to be in the toxic stage (begins in 48 hours). They progress in 72 hours. The obtained data makes us believe that, in addition to the content increase of toxic metabolites, one of the main reasons for the transition of the reactive stage to the toxic one has been a violation of the functions of the small intestine, and the additional source formation of endotoxins in its lumen.

A new method for objective assessment of the AP prevalence has been developed in the experiment. It is based on determining the width of the scattering zone (WSZ) of a laser beam with a radiation wavelength of 0.63 microns by the parietal peritoneum. Ratio increase (1.5-2-fold) of the laser beam WSZ of the parietal peritoneum to the same beam WSZ of the healthy peritoneum has indicated the presence



of aseptic AP. An increase in the ratio indicator by more than half has indicated the septic AP development.

The same patterns of changes in WSZ have been seen in 28 patients with AP both in clinical conditions and in the experiment. The results of clinical observations allows us to use the suggested method to assess the prevalence of AP in patients.

The experiment shows that after the decamethoxin solution debridement of the peritoneal cavity, AP has caused inhibition of the reaction of local non-specific (activate in 12 hours) and specific (activate in 24 hours) cellular defense mechanisms. There have been no regeneration signs within 48 hours. At the end of the debridement, as interferon  $\alpha 2b$  had been administrated in an intraperitoneal way, non – specific mechanisms have activated in 6 hours, and specific ones have activated in 12 hours. Regeneration processes have been developed in 48 hours. This indicates that the developed method can be used to treat AP.

According to the studies of changes in the luminescence spectra of blood plasma the maximum luminescence intensity has been revealed at the following wavelengths:  $\lambda = 472$  Nm in acute appendicitis,  $\lambda = 468$  Nm in perforated ulcers,  $\lambda = 470$  Nm in acute cholecystitis, and incarcerated hernias. Therefore, this method can be used for differential diagnosis of the listed above diseases.

A variance analysis of clinical and laboratory indices has been performed in 169 patients with various forms of AP. 79 of patients had postoperative complications. Taking into account the result, a two-stage predictive scale has been developed. At the first stage, before surgery, the scale has contained the following indicators: the type of the underlying disease, AP, and the class of comorbid pathology. According to a certain amount of points, the following patient groups have been distinguished: with normal (2-4 points), increased (5-7 points), medium (8-9 points), and high (10 or more points) risk of postoperative complications. The necessary measures to prevent the development of the complications at the stage of preoperative preparation of patients can be applied now.

The final determination of the risk has been carried out taking into account the data of intraoperative revision and laboratory tests. The scale for the second stage has included indicators of the content of band neutrophils, the Mannheim peritonitis index,

and the programmed peritoneal cavity debridement. The risk groups have been distinguished as follows: < 18 points – normal, 18-25 – increased (mainly wound complications), 26-34 – medium (abscesses, infiltrates, diffuse peritonitis, suture failure), > 35 points – high risk (severe peritonitis, sepsis). Having assigned patients to a specific group, allowed us to use the necessary preventive measures during and after surgery.

The conducted studies have made it possible to a diagnostic and therapeutic algorithm. It has helped to differentially select the necessary amount of measures at all stages of treatment based on the identification of risk groups.

We've been guided by standard indications when determining indications for preoperative preparation and its volume for patients of the normal and increased risk groups. It has been necessary to increase antibacterial therapy for patients of the high-risk group. Even though there were no standard indications, the patients of the medium-risk group needed preoperative preparation. Their preparation has been of preventive importance. In addition to the measures recommended in the guidelines, a combination of antibiotics has been mandatory to prescribe. The preparation has been indicated for all high-risk patients. Besides the recommended complex in guidelines, giving to the features of the mechanisms of AP development, we consider prescribing drugs that affect the excessive activity of proteolysis, oxidative reactions, regulate the hemostatic system, and have a hepatoprotective and nephroprotective effect.

Patients of the normal and increased risk groups are enough to get the basic therapy recommended in the guidelines in the postoperative period. Patients of the medium-risk group, with general AP, and all patients of the high-risk group, are to take the above-mentioned drugs.

The surgery duration in patients of the normal risk group is not different from the recommended one. In patients of the increased risk group, the risk of inflammatory wound complications increases. For the prevention, it is necessary to carry out a step-by-step debridement of the wound after suturing the peritoneum and to drain the subcutaneous tissue. The debridement should be done with antiseptic solutions during suturing. In addition, it is necessary to focus on measures that prevent intraabdominal complications in patients of the moderate-risk group. In case of the regeneration

processes violation, the preventive steps to suture failure on hollow digestive organs should be taken. The drainage amount of the peritoneal cavity should be used either.

We consider applying additional measures to the peritoneal cavity debridement in the following cases: in patients of the medium-risk group with general purulent peritonitis, in all patients of the high-risk group, as well as with pronounced inflammatory changes in tissues, and if there are strong layers of fibrin. A drainage and debridement device is the case then. With the help of which the peritoneal cavity is lavaged with antiseptic solutions in the postoperative period. Moreover, it is recommended to expand the indications for the programmed debridement of the peritoneal cavity in the high-risk patients' group.

Following the treatment tactics and the developed set of measures allowed us to avoid complications in the row of cases like: in patients with diffuse AP, reduce mortality in patients with general AP by 9.1%, reduce the frequency of development of residual intraabdominal infiltrates by 18.8%, prevent suppuration of the postoperative wound, reduce the hospital stay of patients with common forms of AP in the hospital approximately by 2.5 days.

*Scientific novelty of the obtained results.* The novelty of the obtained results is that a comprehensive comparative assessment of the dynamics of proteolytic, fibrinolytic activity, redox reactions of blood plasma and tissues, morphological changes in the walls of the small intestine, liver, kidneys, spleen, lungs during the development of AP has been carried out for the first time in the experiment. The relationship between functional and structural changes has been also revealed. Scientific data on the gradual development of AP has been clarified. The two periods of 6-24 hours and 48-72 hours have been approved to exist. They were united by common patterns of changes of the studied biochemical and morphological criteria, which had qualitative differences in the functional activity of regulatory mechanisms and structural changes in organs during the development of AP. The objective determination of the AP prevalence by conducting a comparative study of changes in the optical properties of the peritoneum in various forms of AP has been studied for the first time. It was shown that the growth of the laser beam of the WSZ by an inflammatory altered peritoneum, compared to the unchanged one, can serve as an

objective criterion of peritonitis more than 1.5 times. As soon as the debridement of the peritoneal cavity with antiseptic solutions and intraperitoneal instillation of interferon  $\alpha 2b$  solution has been performed, a comparative morphological assessment of the inflammatory changes reduction in the peritoneum has been carried out for the first time. It was shown that the administration of interferon  $\alpha 2b$  solution, after the debridement of an antiseptic solution has been done, accelerates the activation of local defense mechanisms and the smooth development of regeneration processes.

A new method for differential diagnosis of acute surgical diseases of the abdominal cavity has been suggested for the first time in clinical settings. It is based on the comparative determination of the intensity of luminescence of venous blood plasma at wavelengths  $\lambda = 468-475$  Nm. The shift of peak luminescence intensity indicators in the short-wave range can be used as a criterion for differential diagnostic differentiation. The developed method for diagnosing the prevalence of AP by determining the WSZ of a laser beam by the peritoneum has been introduced. A new method of a two-stage prediction of the AP postoperative course has been suggested for the first time. The method is carried out by a comprehensive assessment of the characteristics of the cause and severity of peritonitis, comorbid pathology, indicators of general blood analysis and features of surgical intervention. It also allows us to thoroughly identify risk groups for early postoperative complications. A new algorithm of treatment tactics for AP has been suggested for the first time. It is based on a differentiated choice of the volume of treatment measures for pre, while, and after surgery, which depends on the risk of the complications. The developed method of prolonged debridement of the peritoneal cavity in AP has proved to be effective. Having used the drainage and debridement device, the number of intraabdominal inflammatory complications has been reduced by 18.18%.

*The practical significance of the results.* The obtained scientific data has served as the basis for developing complex treatment tactics in patients with AP. The tactics include a differentiated choice of the measures amount at all stages of treatment. The groups of normal, increased, medium and high complications risk should be also taken into consideration. As a result of scientific research, the following list of actions have been created and put into practice of public health institutions: a new method of

differential diagnosis of acute surgical diseases of the abdominal organs (utility model No. 139478), which is based on determining the intensity of fluorescence of venous blood plasma; a new method for diagnosing the prevalence of peritonitis (utility model No. 143288), which consists of measuring the WSZ of a laser beam by the peritoneum; a new method for debridement of the peritoneal cavity (utility model No. 116220), which consists of intraperitoneal administration of interferon  $\alpha 2b$  solution; a new scale for predicting the development of early postoperative complications (utility model No. 143294), which provides the two-stage forecasting considering all groups of normal, increased, medium and high risk complications; clarified indications for preoperative preparation of patients, taking into account the complications possibility; a new method of duodenostomy formation; a new method of prolonged debridement and drainage of the peritoneal cavity (utility model No. 109756) by using the developed drainage and debridement device (utility model No. 109758); a clarified conservative measures amount in the postoperative period, taking into account complications possibility.

Science-based treatment tactics have made it possible to reduce the incidence of residual intraabdominal infiltrates in patients with general peritonitis by 18.18%, to prevent suppuration of the postoperative wound, as well as to reduce the duration of patients' hospital stay who had common forms of peritonitis by an average of 2.5 days.

*Keywords:* acute peritonitis, proteolysis, fibrinolysis, redox reactions, course prognosis, the prevalence of peritonitis, conservative treatment, debridement of the peritoneal cavity.

#### *Список публікацій здобувача*

1. Гринчук ФВ, Полянський ІО, Максим'юк ВВ, Гринчук АФ. Коморбідна патологія в невідкладній абдомінальній хірургії (на прикладі гострого перитоніту). Чернівці: Видавництво БДМУ; 2018. 262 с. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

2. Grynychuk AF, Grynychuk FV, Polianskiy Іu. A scale for predicting postoperative septic complications at acute peritonitis. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;2(56(1)):50-3. *(Здобувачем проведено літературний пошук,*

*аналіз медичних карт і даних, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

3. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ. Прогнозування післяопераційних ускладнень при гострому перитоніті. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):66-8. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз медичних карт і даних, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

4. Гринчук АФ, Гринчук ФВ, Полянський ІЮ. Об'єктивна діагностика поширеності гострого перитоніту. Харківська хірургічна школа. 2017;1:31-4. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні та клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

5. Гринчук ФВ, Максим'юк ВВ, Гринчук АФ. Comparative characteristic of fibrinolytic activity in case of experimental peritonitis and underlying diabetes mellitus. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017;13(8):618-23. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

6. Гринчук ФВ, Гринчук АФ. Способи виходу із деяких складних ситуацій у хірургії гострих ускладнень виразкової хвороби. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2017;3(79):59-62. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

7. Гринчук АФ, Гринчук ФВ. Пролонгована санація очеревинної порожнини за гострого перитоніту. Хірургія України. 2017;4(64(1)):62-5. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

8. Гринчук АФ. Комплексна діагностика і прогнозування перебігу гострого перитоніту. Art of medicine. 2018;4(8):52-5.

9. Гринчук АФ. Комплексна профілактика ускладнень за гострого перитоніту. Хірургія України. 2018;4(68(1)):98-101.

10. Grynchuk AF, Polianskiy IYu, Grynchuk FV, Moroz PV. Two-stage prognosis of postoperative complications in patients with acute peritonitis. Rom. J. Med Pract. 2019;14(3(67)):273-6. *(Здобувачем проведено літературний пошук,*

*аналіз медичних карт і даних, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

11. Гринчук АФ. Комплексний підхід до діагностики та лікування поширеного гострого перитоніту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2(68)):18-20.

12. Полянський ІЮ, Москалюк ВІ, Андрієць ВВ, Мороз ПВ, Гринчук АФ. Персоналізація лікувальної тактики при гострому перитоніті. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2(68)):120-5. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

13. Grynchuk FV, Grynchuk AF. Comparative characteristics of proteolytic activity in case of experimental peritonitis and its development on the background of diabetes mellitus. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(3):196-201. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

14. Гринчук АФ, Давиденко ІС, Гринчук ФВ, Полянський ІЮ. Експериментальне обґрунтування інтраочеревинного застосування інтерферону  $\alpha 2b$  для лікування гострого перитоніту. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. 2020;89(1):46-50. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

15. Grynchuk AF, Polianskiy II., Grynchuk FV, Sheremet MI, Moroz PV, Bocharov AV, Andriets VV. Management of postoperative complications in patients with acute peritonitis. Biointerface Res. Appl. Chem. 2020;10(2):5273-6. *(індексується в Scopus і WoS) (Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

16. Гринчук АФ. Тактика лікування хворих на гострий перитоніт. Art of medicine. 2020;3(15):53-6.

17. Гринчук АФ, Білоокий ОВ, Гринчук ФВ, Білоокий ВВ, Бесага РМ, винахідники. Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб діагностики поширеності перитоніту. Патент України на корисну модель

№116220. 2017 трав. 10. *(Здобувач брав участь у патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень, проаналізував результати, оформив до подання).*

18. Білоокий ОВ, Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Білоокий ВВ, Гринчук АФ, винахідники; Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Пристрій для дренивання та пролонгованої локальної санації очеревинної порожнини при гострому жовчному перитоніті. Патент України на корисну модель №109758. 2016 вер. 12. *(Здобувач брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, проаналізував результати, оформив до подання).*

19. Білоокий ОВ, Гринчук ФВ, Білоокий ВВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ, винахідники. Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб дренивання та пролонгованої локальної санації очеревинної порожнини при гострому жовчному перитоніті. Патент України на корисну модель № 109756. 2016 Вер 2. *(Здобувач брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, проаналізував результати, оформив до подання).*

20. Гринчук АФ, Гринчук ФВ, Бесага РМ, Полянський ІЮ, винахідники. Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб диференційної діагностики гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Патент України на корисну модель № 143288. 2020 Січ 10. *(Здобувач брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, проаналізував результати, оформив до подання).*

21. Гринчук АФ, Гринчук ФВ, Давиденко ІС, Полянський ІЮ, винахідники. Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб лікування гострого перитоніту. Патент України на корисну модель № 139478. 2020. Лип 27. *(Здобувач брав участь у патентному пошуку, проведенні експериментальних досліджень, проаналізував результати, оформив до подання).*

22. Гринчук АФ, Гринчук ФВ, Бесага РМ, Полянський ІЮ, винахідники. Буковинський державний медичний університет, патентовласник. Спосіб



двоетапної прогностичної оцінки ризику виникнення післяопераційних ускладнень у хворих на гострий перитоніт. Патент України на корисну модель № 143294. 2020. Лип 27. *(Здобувач брав участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, проаналізував результати, оформив до подання).*

23. Гринчук ФВ, Бесага РМ, Гринчук АФ. Визначення оптичних характеристик плазми венозної крові для діагностики гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Збірник тез наукових робіт «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини»; 2015 Груд 18-19; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини» 43-7. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

24. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Гринчук АФ. Комплексна діагностика і профілактика післяопераційних ускладнень у абдомінальній хірургії. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали 96-ї підсумкової конференції професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2015 Лют 16-23; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2015, с. 122. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

25. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Білоокій ОВ, Гринчук АФ. Вдосконалення санації черевної порожнини при гострому перитоніті. В: Матеріали IV науково-практичної конференції «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні і хірургічні аспекти»; 2015 Груд 4; Вінниця. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова; 2015, с. 26-8. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

26. Гринчук АФ. Двоетапне прогнозування післяопераційних ускладнень при гострому перитоніті. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». 2016;18:604.

27. Гринчук АФ, Максименюк ДВ, Гринчук ФФ. Визначення оптичних характеристик очеревини за умов розвитку експериментального перитоніту.

Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». 2017;19:604. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

28. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Гринчук АФ. Комплексна рання діагностика післяопераційних запально-деструктивних ускладнень в абдомінальній хірургії. В: Збірник наукових робіт ХХІІІ з'їзду хірургів України; 2015 Жов 21-23; Київ. Київ: Клінічна хірургія. 2015, с. 80-1. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

29. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ. Діагностика поширеності перитоніту. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали 97-ї підсумкової конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2016 Лют 15-22; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2016, с. 137-8. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

30. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ. Прогнозування післяопераційного перебігу гострого перитоніту. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали 98-ї підсумкової конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2017 Лют 13-20; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2017, с.140. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

31. Grynychuk AF. New diagnostic method of peritoneal cavity acute surgical diseases. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали 99-ї підсумкової конф. професорсько-викладацького персоналу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2018 Лют 12-19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2018, с.123.

32. Гринчук АФ, Гринчук ФВ. Дискретна продовжена післяопераційна санація очеревинної порожнини у хворих на гострий перитоніт. В: ХVІІ конгрес світової федерації українських лікарських товариств. Матеріали міжнародного

наукового конгресу; 2018 Вер 18-22; Тернопіль. Тернопіль: ТДМУ. 2018, с.190-1. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

33. Grynchuk AF. New diagnostic method of peritoneal cavity acute surgical diseases. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали 100-ї наукової конференції професорсько-викладацького складу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2019 Лют 12-19; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с.123-4.

34. Гринчук АФ. Визначення оптичних характеристик тканин для діагностики гострого перитоніту. В: Бойчук ТМ, редактор. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2019; 2019 Квіт 2-5; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2019, с. 435.

35. Grynchuk AF. Improved sanation of the abdominal cavity in peritonitis. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали 101-ї наукової конференції професорсько-викладацького складу Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; 2020 Лют 10-17; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 167-8.

36. Гринчук АФ, Гордіца ВВ. Обґрунтування стадійності гострого перитоніту. В: Бойчук ТМ, редактор. Збірник матеріалів Буковинського міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених ВІМСО 2020; 2020 Квіт 7-8; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2020, с. 456. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

37. Grynchuk AF. A method of determining the prevalence of acute peritonitis. В: Бойчук ТМ, редактор. Матеріали 102-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету; 2021 Лют 8-15; Чернівці. Чернівці: Медуніверситет; 2021, с. 163.

38. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ. Об'єктивна діагностика поширеності перитоніту. В: Матеріали IV науково-практичної конференції

«Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні і хірургічні аспекти»; 2015 груд. 4; Вінниця. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова; 2015 Груд 4, с. 24-6. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

39. Grynchuk FV, Polianskiy IYu, Preutesei VV, Grynchuk AF. New scoring system for predicting postsurgical complications in abdominal surgery. *Arta medica.* 2015;3(56):53. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз медичних карт і даних, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

40. Полянський ІЮ, Мороз ПВ, Москалюк ВІ, Андрієць ВВ, Гринчук АФ. Лапароскопічні методики у лікування гострого перитоніту. *Вісник вінницького національного медичного університету.* 2017;21(1(1)):38-42. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

41. Grynchuk AF, Гринчук FF. The research of the new method of assessing the prevalence of peritonitis. *Problems of biology and medicine.* 2017;2(1(95)):75. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

42. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Гринчук АФ. Прогнозування ранніх післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії. В: Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.»; 2015 Квіт 17-18; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2015, с. 46-9. *(Здобувачем проведено літературний пошук, аналіз медичних карт і даних, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

43. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Гринчук АФ. Інтегральна оцінка деяких особливостей патогенезу гострого перитоніту. В: Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Нове у медицині сучасного світу»; 2015 Лист 26-27; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2015, с. 111-4. *(Здобувачем проведено літературний пошук, експериментальні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

44. Гринчук АФ. Пролонгована санація очеревинної порожнини за умов гострого перитоніту. В: Матеріали XVI з'їзду Всеукраїнського лікарського товариства; 2017 Вер 28 - Жов 1; Кам'янець-Подільський. Одеса: Видавництво Бартенєва. 2017, с. 220.

45. Гринчук АФ. Використання дренажно-санаційного пристрою при гострому перитоніті. В: Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії»; 2017 Жов 26-27; Київ. Київ: Київський медичний центр. 2017, с.13-7.

46. Grynychuk AF. Drainage and sanitation device for the treatment of generalized forms of acute peritonitis. In: Proceedings of international research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine»; 2017 October 20-21; Republic of Poland, Lublin. Lublin: Baltija Publishing; 2017, p. 25-8.

47. Grynychuk AF. A scale for predicting complications at acute peritonitis. In: Katjuhin LN, Salov IA, Danilova IS, Burina NS, editors. Advances of science: Proceedings of articles the international scientific conference; 2018 Sept 28; Czech Republic, Karlovy Vary – Ukraine, Kyiv. Czech Republic, Karlovy Vary: Skleněný Mústek; 2018, p. 723-8.

48. Гринчук АФ. Метод діагностики поширеності гострого перитоніту. В: XXIV з'їзд хірургів України: Зб. Наук. Робіт; 2018 Вер 26-28; Київ. Київ: Клін. Хірургія.2018, с. 240-1.

49. Гринчук АФ. Прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень гострого перитоніту. В: XXIV з'їзд хірургів України: Зб. Наук. Робіт; 2018 Вер 26-28; Київ. Київ: Клін. Хірургія. 2018, с. 241-2.

50. Grynychuk FV, Grynychuk AF. Sanation of abdominal cavity in cases of diffuse peritonitis. В: Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика в умовах сучасний трансформаційних процесів; 2019 Квіт 26-27; Львів. Львів: ГО «Львівська медична спільнота»; 2019, с. 6-10. *(Здобувачем проведено літературний пошук, клінічні дослідження, проаналізовано результати, підготовано до друку).*

51. Grynchuk AF. Peritoneal debridement using interferon  $\alpha 2b$  in acute inflammation of peritoneum in rats. Збірник тез наукових робіт «Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті»; 2021 Бер 19-20; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини» 13-9.