

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Гринчук Андрій Федорович

УДК 616.381-002-07-08-039.76

ДИСЕРТАЦІЯ
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ПОШИРЕНИЙ
ГОСТРИЙ ПЕРИТОНІТ

14.01.03 – Хірургія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.Ф. Гринчук

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – **Полянський Ігор Юлійович**, доктор медичних наук,
професор

Чернівці – 2021

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 дренування 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 морфо-

логічних 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 введення 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 холецистити та защемлених гриж – на довжині хвилі $\lambda = 470$ нм. Отож да-

ний 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 розмежуємо 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 визна-

чення 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 інтраочеревинному 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 ураху-

ванням загрози виникнення ускладнень; новий спосіб формування дуоденостоми; новий спосіб пролонгованої санації і дренування 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 ІЮ, 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. Grynchuk AF, Grynchuk FV, Polianskiy Iu. 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 Ю. 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. Grynychuk AF, Polianskiy IYu, Grynychuk 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 I., 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 дренажування 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, Білоокий 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. професор-

сько-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: XVII 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. Grynychuk 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 Буковин-

ського 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 стабільності 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 лікуванні 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 Бартењева. 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. Grynchuk 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. Grynchuk 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 Můstek; 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. Grynchuk FV, Grynchuk 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 a2b 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.

ЗМІСТ

ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	35
1.1 Окремі аспекти етіології та патогенезу гострого перитоніту.....	35
1.2 Сучасні проблеми вибору лікувальної тактики у хворих на гострий перитоніт.....	39
1.3 Сучасні проблеми лікування гострого перитоніту.....	44
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	51
2.1 Матеріал досліджень	51
2.2 Методи досліджень	53
РОЗДІЛ 3 ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ ..	57
3.1 Динаміка протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові за умов експериментального перитоніту	58
3.2 Динаміка активності окисних процесів у крові та антиоксидантної системи за умов експериментального перитоніту	65
3.3 Комплексне оцінювання механізмів розвитку гострого перитоніту в експерименті	69
3.4 Комплексне оцінювання морфологічних змін внутрішніх органів впродовж розвитку гострого перитоніту в експерименті	79
РОЗДІЛ 4 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НОВИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ.....	103
4.1 Об'єктивне визначення поширеності гострого перитоніту.....	103
4.2 Експериментальне обґрунтування інтраочеревинного введення інтерферону $\alpha 2b$ для лікування гострого перитоніту.....	108
РОЗДІЛ 5 ДІАГНОСТУВАННЯ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ І ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ, ЯК ОСНОВА ВИБОРУ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ	117

5.1 Використання оптичних методів для діагностування гострої хірургічної патології	117
5.2 Об'єктивне визначення поширеності гострого перитоніту за клінічних умов	122
5.3 Прогнозування виникнення ускладнень, як основа вибору тактики лікування хворих на гострий перитоніт	126
РОЗДІЛ 6 ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПЕРИТОНІТ	140
6.1 Комплексне консервативне лікування хворих на гострий перитоніт	141
6.2 Хірургічне втручання, як основа лікування хворих на гострий перитоніт	151
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ...	173
ВИСНОВКИ	189
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	192
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	195
ДОДАТКИ	224

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АзАл	–	азоальбумін;
АзКз	–	азоказеїн;
АзКл	–	азокол;
АОС	–	антиоксидантна система;
АТ	–	артеріальний тиск;
ГП	–	гострий перитоніт;
ДПК	–	дванадцятипала кишка;
ЕЗФ	–	еозинофіли;
ЗЛ	–	запрограмована лапараскпія;
ІСМЛ	–	індекс співвідношення моноцитів і лімфоцитів;
ІХС	–	ішемічна хвороба серця;
КПП	–	клас поєднаної патології;
КР	–	коефіцієнт резистентності;
Лф	–	лімфоцити;
МА	–	малоновий альдегід;
Мц	–	моноцити;
МПІ	–	Мангаймський перитонітний індекс;
МСМ	–	молекули середніх мас;
НЛК	–	нейтрофільно-лімфоцитний коефіцієнт;
НК	–	недостатність кровообігу;
НФА	–	неферментаційна фібринолітична активність;
ОМБ	–	окиснювальна модифікація білка;
ПОЛ	–	перекисне окиснення ліпідів;
ПОН	–	поліорганна недостатність;
ПОУ	–	післяопераційні ускладнення;
ПЯН	–	паличкаядерні нейтрофіли;
ПмЯН	–	поліморфноядерні лейкоцити;
СГГ	–	сульфгідрильні групи;

СТП	–	стандартна тестова площа;
СН	–	серцева недостатність;
СФА	–	сумарна фібринолітична активність;
СЯН	–	сегментоядерні нейтрофіли;
ФА	–	фібринолітична активність;
ФФА	–	ферментаційна фібринолітична активність;
ФК	–	функціональний клас;
Цп	–	церулоплазмін;
ЯІЗ	–	ядерний індекс зсуву.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Гострий перитоніт (ГП) є однією з найактуальніших проблем хірургії як в Україні, так і в світі [1-6]. Красномовним свідченням цього є показники летальності, яка за поширених форм перитоніту сягає 30-70% [7-12]. Проблеми патогенезу, діагностики й лікування ГП незмінно є об'єктом пильної уваги. Втім, незважаючи на численні дослідження етіології, патогенезу, методів діагностики і лікування, досягти єдності поглядів на ці питання не вдалося, що, насамперед, спричинено значною різноманітністю причин ГП і багатогранністю механізмів його розвитку. Предметом дискусій є всі аспекти проблеми – провідні ланки патогенезу, класифікація, тактика лікування [13-18].

Наслідком такої ситуації є, зокрема, різні погляди на поширеність ГП, стадійність розвитку [6,12,13,14]. Це, своєю чергою, обумовлює суттєві відмінності в оцінюванні тяжкості ГП, прогнозуванні його перебігу і ймовірності розвитку ускладнень [4,11,12,20-22]. Запропоновані дослідниками способи значно відрізняються, оскільки часто ґрунтуються на різному баченні сутності ГП [7,10,11,12,23,24].

Результатом таких розбіжностей є неоднозначні підходи до вибору оптимального обсягу заходів на всіх етапах лікування – до операції, протягом її проведення та після втручання. Дискутабельними залишаються критерії необхідності проведення передопераційного підготування і його обсяг [11,12,25-27]. Не напрацьовані об'єктивні методи оцінювання поширеності ГП, яку донині визначають винятково суб'єктивно [5,28]. Надзвичайно контраверсійними є погляди на обсяг і методи санації очеревинної порожнини – одного з основних складників хірургічного втручання, необхідність застосування запрограмованих повторних санацій [11,12,29-40]. Певні розбіжності наявні у поглядах на дренажування очеревинної порожнини [41,42]. Суперечності стосуються також комплексного консервативного лікування після операції, включення в нього, окрім інфузійної та ан-

тибактеріальної терапії, додаткових засобів, спрямованих на корекцію механізмів регуляції запального процесу, проявів ендотоксикозу тощо [12,27,43-45].

Отож більшість аспектів ГП потребують наступного поглибленого вивчення, на чому наголошено в дослідженнях останніх років [11,42]. На нашу думку, шлях до покращення результатів лікування хворих пролягає через комплексний аналіз механізмів патогенезу ГП, створення обґрунтованих методів діагностування і прогнозування, які дозволили би оптимізувати тактику лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дослідження виконані на кафедрі хірургії № 1 Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» в рамках планової комплексної науково-дослідницької роботи «Особливості діагностики, прогнозування розвитку ускладнень та лікування деяких хірургічних захворювань органів черевної порожнини у хворих з генетично детермінованими предикторами їх несприятливого перебігу» (номер державної реєстрації 0111U006497). Дисертант є співвиконавцем цієї роботи. У науковій роботі автор виконав фрагменти, які стосуються дослідження патогенезу гострого перитоніту, особливостей його діагностики, прогнозування перебігу і тактики лікування.

Тема дисертації затверджена вченою радою ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 2 від 28.09.2017 р.).

Мета і завдання дослідження.

Метою роботи було підвищити ефективність лікування хворих на гострий перитоніт шляхом комплексного аналізу провідних механізмів його прогресування і розробки на цій основі обґрунтованих діагностично-лікувальних заходів.

Для досягнення цієї мети поставлені такі завдання:

1. Провести комплексний аналіз провідних механізмів прогресування гострого перитоніту.
2. Розробити інформативні критерії діагностики тяжкості перебігу гострого перитоніту для обґрунтованого вибору обсягу лікувальних заходів.
3. Вдосконалити комплекс інтраопераційних діагностичних і лікувальних заходів у хворих на гострий перитоніт.

4. Вдосконалити комплекс періопераційного консервативного лікування у хворих на гострий перитоніт.

5. Провести клінічну оцінку ефективності напрацьованого діагностично-лікувального комплексу у хворих на поширений гострий перитоніт.

Об'єкт дослідження: механізми розвитку гострого перитоніту, методи прогнозування тяжкості його перебігу, діагностики та лікування.

Предмет дослідження: динаміка змін біохімічних, гістологічних і гістохімічних критеріїв у експериментальних тварин з моделями перитоніту; чинники ризику післяопераційних ускладнень, ефективність застосування напрацьованих методів діагностики, прогнозування і лікування, динаміка змін гомеостазу у хворих на гострий перитоніт.

Методи дослідження: ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих (вік, стать, основне і супутні захворювання, показники лабораторних та інструментальних методів обстеження, тривалість лікування, наявність післяопераційних ускладнень), проспективний аналіз клінічно-лабораторних показників (загальний аналіз крові, вміст загального білка, сечовини, креатиніну, білірубіну, наявність післяопераційних ускладнень, тривалість лікування), прогнозні (застосування оцінювальних шкал), активність протеолізу, фібринолізу, окиснювальної модифікації білка, вміст малонового альдегіду, церулоплазміну, сульфгідрильних груп, фотоколориметричний (визначення вмісту молекул середньої маси), гістологічний (дослідження тканин), гістохімічний (дослідження ступеня окиснення тканинного білка), фотолюмінісцентний (дослідження спектрів фотолюмінесценції плазми, ширини зони розсіювання лазерного променя очеревиною), математично-статистичний (визначення нормальності розподілу даних у вибірках, середніх величин, середньоквадратичних відхилень, коефіцієнтів кореляції, дисперсії показників, довірчих інтервалів, дискримінантний аналіз).

Наукова новизна одержаних результатів. Експериментально-клінічний характер досліджень дозволив отримати нові наукові дані.

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 гострого перитоніту, виявлений взаємозв'язок між функційними і структурними змінами;
- уточнені наукові дані щодо стадійності розвитку гострого перитоніту, 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 гострого перитоніту;
- вперше вивчена можливість об'єктивного визначення поширеності гострого перитоніту шляхом проведення порівняльних дослідження змін оптичних властивостей очеревини за різних форм гострого перитоніту, показано, що зростання ширини зони розсіювання 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 введення 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 перитоніту шляхом визначення ширини зони розсіювання лазерного променя очеревиною;
- вперше запропонований новий спосіб двоетапного прогнозування післяопераційного перебігу гострого перитоніту шляхом комплексного оцінювання характеристик причини і тяжкості перитоніту, коморбідної патології, показників загального аналізу крові і особливостей проведеного хірургічного втручання, який дозволяє обґрунтовано виділяти різні групи ризику виникнення ранніх післяопераційних ускладнень;
- вперше запропонований новий алгоритм лікувальної тактики за гострого перитоніту, 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 при перитоніті за допомогою запропонованого дренажно-санаційного пристрою, показана, що його застосування дозволяє на 18,18% скоротити кількість інтраабдомінальних запальних ускладнень.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані дані стали підґрунтям для напрацювання науково обґрунтованої комплексної лікувальної тактики у хворих на гострий перитоніт, 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, що базується на визначенні інтенсивності флуоресценції плазми венозної крові (патент на корисну модель № 139478);
- новий метод діагностування поширеності перитоніту (патент на корисну модель № 143288), який полягає у вимірюванні ширини зони розсіювання лазерного променя очеревиною;

- новий метод санації очеревинної порожнини, який полягає і інтраочеревинному уведенні розчину інтерферону $\alpha 2b$ (патент на корисну модель № 116220);
- нова шкала для передбачення розвитку ранніх післяопераційних ускладнень, що передбачає двоетапне прогнозування з виділенням груп звичайного, збільшеного, середнього і високого ризику їх виникнення (патент на корисну модель № 143294);
- уточнені показання до передопераційного підготування хворих, з урахуванням загрози виникнення ускладнень;
- новий спосіб формування дуоденостоми;
- новий спосіб пролонгованої санації і дренивання 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 уникнути ускладнень у хворих на дифузний перитоніт, на 9,1% знизити летальність у хворих на розлитий перитоніт, на 18,8% знизити частоту розвитку залишкових інтраабдомінальних інфільтратів, запобігати нагноєнням післяопераційної рани, скоротити терміни перебування хворих на поширені форми перитоніту у стаціонарі, в середньому, на 2,5 дні.

Результати роботи впроваджені в практику наукових досліджень та навчальний процес кафедри хірургії № 1 (затверджено 01.02.21) Буковинського державного медичного університету, кафедри хірургії № 1 (затверджено 03.02.21) Івано-Франківського національного медичного університету, кафедри хірургії № 1 з урологією та малоінвазивною хірургією імені Л.Я. Ковальчука (затверджено 05.02.21) Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, кафедри оптики та видавничо-поліграфічної справи (затверджено 08.02.21) Інституту фізико-технічних та комп'ютерних наук Чернівецького національного університету ім. Ю. Федьковича, а також у клінічну практику лікувальних установ:

ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» (затверджено 01.03.21), КНП «Міська клінічна лікарня №1 Івано-Франківської міської ради» (затверджено 29.01.21), КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої медичної допомоги» (затверджено 18.01.21), КНП «Коломийська центральна районна лікарня» Коломийської районної ради (затверджено 26.02.21), що засвідчують відповідні акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. Особистий внесок автора є основним. Спільно з керівником розроблена ідея, сформульовано мету, задачі наукової роботи та методи дослідження. Персонально здійснені всі експерименти та експериментальна апробація розроблених методів діагностики і лікування. Самостійно здійснено літературний пошук, опрацьовані дані експериментальних та клінічних досліджень, проведений статистичний аналіз. Автор спільно з керівником брав участь у клінічній апробації розроблених методів діагностики, прогнозування і лікування. Самостійно написав усі розділи дисертації та підготував статті до друку. Спільно з науковим керівником сформулював висновки і практичні рекомендації. Результати дослідження висвітлені у наукових публікаціях, опублікованих особисто та з співавторами, що з ними здійснювався набір клінічного матеріалу, опрацювання та здійснення деяких методів дослідження, які фактично неможливо виконати самостійно. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок.

Апробація роботи. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідались на наукових форумах різного рівня: 98-ма підсумкова конференція професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці, 2017), I Буковинський хірургічний форум (Чернівці, 2017), Науково-практична конференція присвячена 60-річчю з дня народження професора Поліщука В.М. та 60-річчя ВДНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» (Рівне, 2017), «Актуальні питання сучасної хірургії», (Київ, 2017 р.), 99-та підсумкова конференція професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці, 2018), V Міжнародний медико-

фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО (Чернівці, 2018), Науково-практична конференція з міжнародною участю XVII конгрес світової федерації українських лікарських товариств (Кам'янець Подільський, 2018), IV Прикарпатський хірургічний форум (Яремче, 2018), 100-та підсумкова конференція професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці, 2019), VI Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених, ВІМСО (Чернівці, 2019), II Буковинський хірургічний форум (Чернівці, 2019), 1-й Галицький хірургічний форум «Інноваційні технології в хірургії», з нагоди 100-річчя з дня народження Ю.Т. Коморовського (Тернопіль, 2020), 101-ша підсумкова конференція професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці, 2020), V Прикарпатський хірургічний форум (Яремче, 2020), 102-га підсумкова конференція професорсько-викладацького складу БДМУ (Чернівці, 2021).

Публікації. За темою дослідження опубліковано 45 робіт (одноосібно – 16): 1 монографія, 16 журнальних статей, з них 14 – у фахових виданнях України, 2 – у періодичних закордонних виданнях, з яких 1 – у виданні, що індексується базами Scopus і Web of Science, 24 – у збірниках матеріалів конференцій України, 4 – у закордонних збірниках матеріалів конференцій. Отримано 6 патентів України на корисну модель.

Обсяг і структура роботи. Дисертація викладена на 234 сторінках і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (на 29 сторінках), і двох додатків (на 11 сторінках). Список використаних джерел містить 278 посилань, серед них кирилицею – 122 посилання, латиницею – 156 посилань. Робота ілюстрована 22 таблицями (4 – на окремих сторінках), та 108 рисунками (15 – на окремих сторінках), 12 з яких винесені в додатки. Основний текст роботи викладено на 175 сторінках.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Проблема гострого перитоніту (ГП) незмінно привертає пильну увагу дослідників ще від пори становлення сучасної медичної науки. Напрацювання у царині діагностики, хірургічного і консервативного лікування сприяли покращенню його результатів. Утім, попри певні незаперечні успіхи, вже впродовж багатьох десятиліть досягнути якогось якісного прориву не вдається. Наочним підтвердженням цьому є показники летальності, які ще з середини минулого сторіччя майже незмінно утримуються на рівні 30-45% [46-50]. Водночас не можна не зауважити, що оприлюднені дані часом суттєво різняться. Незрідка в літературі трапляються як значно нижчі (7-10%), так і вищі (65-70%) показники [2,11,12,16,51]. Такі суттєві розбіжності відображують наявні, часто принципові, відмінності поглядів на сутність ГП, його етіологію, патогенез, відповідно, й на тактику лікування.

1.1 Окремі аспекти етіології та патогенезу гострого перитоніту

Незгода думок починається з етіології. Зокрема, всі дослідники одностайно визнають первинний і вторинний ГП. Більшість авторів зазначають також наявність третинного [4,6,11,13,14,46-49]. Водночас дефініції різних форм суттєво відрізняються. Первинним найчастіше називають ГП причина якого знаходиться за межами черевної порожнини [6,13,46-49]. Заразом Wittmann D.H. et al. [52] відносять до первинного ГП, спричинений неперфораційними захворюваннями органів черевної порожнини і перитоніт, як ускладнення перитонеального діалізу. Втім більшість авторів вважають ГП, причина котрого локалізована в черевній порожнині, вторинним [6,13,46-49]. Так само неоднозначними є погляди на вторинний ГП, який, зокрема, поділяють на перфораційний, післятравматичний, післяопераційний [13,46,47,52] та запально-деструктивний [13,46,47]. van Ruler O., Voormeester M.A. [53] визначають вторинний ГП як гостру інфекцію очеревини, спричинену втратою цілісності шлунково-кишкового тракту або інших вісцеральних органів. Водночас дослідники окремо розрізняють ГП внаслідок випадкової пер-

форації, ятрогенної травми, неспроможності швів тощо [54]. Найбільш контраверсійними є, певно, дефініції третинного ГП. Його трактують як наслідок персистоючого або повторного запалення після лікування вторинного ГП [48], грибкового ураження [52,54], неспроможності швів чи перфорації після операції [55], ураження опортуністичними чи низько патогенними інфекціями [52,54], імунної недостатності [6,48], перитонеального діалізу [56,57]. Низка авторів виділяють окремий вид третинного ГП без очевидного патогену [52,54,58]. Evans H.L. et al. [59] визначають третинний ГП як рецидив інфекції в період понад 72 год після адекватного лікування попередньої внутрішньочеревної інфекції, а персистенцію інфекції не кваліфікують, як третинний перитоніт.

Зауважимо, що така мішанина поглядів і трактувань яскраво свідчить про складність проблеми і, водночас, про труднощі, які виникають за інтерпретування й порівняння даних різних досліджень. Що більше, віднесення конкретного хворого до певної градації мало би чітко визначати тактику лікування, насамперед, необхідність певного обсягу хірургічного втручання, а означена плутанина суттєво ускладнює вирішення цього питання. Можливо, цим керуються автори, які виділяють лише дві форми ГП – первинний (джерело за межами черевної порожнини) і вторинний (джерело в черевній порожнині) [13,47,60,61], що достатньо чітко розкриває особливості наступного лікування.

Незалежно від виду патології, яка спричинила ГП, головним його індуктором є ендогенна мікрофлора [4,6,10,18,46-48]. На початкових етапах ГП його промоторами можуть бути монокультури мікроорганізмів [46,47], а надалі прогресування спричиняють мікробні асоціації, утворені, здебільше, аеробними і анаеробними бактеріями, складники яких періодично змінюються [10,11,12,22].

У відповідь на ураження очеревини в очеревинній порожнині формується запальне вогнище, яке спричиняє типові місцеві морфофункційні зміни тканин і органів з відповідною реакцією захисних та компенсаційно-приспосувальних механізмів [62]. Тобто, за своєю сутністю ГП є запаленням, яке розглядають як універсальний біологічний процес, що виникає внаслідок дії подразника, який заподіює пошкодження [63,64]. Запрограмованою метою запалення є ліквідація чи від-

межування причинного агенту і відновлення пошкодженої тканини [63,64]. Ця мета реалізується численними регуляційними механізмами [62-65]. Отож саме порушення їхнього функціонування спричиняють перехід запалення із захисної реакції в якісно інший стан, який позначають як загальнопатологічну реакцію, наслідком котрої є несумісні з життям порушення гомеостазу [66]. Причини таких змін у разі ГП, загалом, залишаються незрозумілими. Лише в окремих випадках, серед яких виникнення ГП на тлі наявних порушень функції органів і систем, значні поширені ураження органів живота (кишкова непрохідність, мезентеріальний тромбоз тощо), логічні пояснення існують. Але в іншому перитоніт залишається далеким від остаточного розуміння.

Протягом різних періодів дослідження ГП автори наголошували на певних провідних механізмах його розвитку. Це, зокрема, гіповолемія і порушення водно-електролітного балансу, мікроциркуляційні зміни і вазодилатація, гіпоксія, гіперкоагуляція й дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, ендогенна інтоксикація, імунний дисбаланс і пригнічення регенерації, поліорганна недостатність [1,6,7,18,43,46,47,48,52,56,58,62,67]. Змінювалися концептуальні підходи, і, як наслідок, нині патогенез ГП часто розглядають крізь призму розвитку синдрому системної запальної відповіді і абдомінального сепсису [4,7, 11,12,22,24,27,52,58]. Втім жодна з концепцій не дала вичерпних відповідей на животрепетні актуальні питання.

Питомою ознакою досліджень останніх десятиліть є увага до регуляторів запального процесу, механізмів їх утворення, реалізації функцій. Це, серед іншого, окисно-відновна система, яку відносять до числа основних чинників, що регулюють запалення [63,64,67]. Субстратами вільнорадикальної модифікації є ліпіди, білки та амінокислоти [68,69,70]. Окисним реакціям належить важлива роль у підтриманні стабільності мембран клітин і субклітинних елементів, процесах мітозу, апоптозу та некрозу, гемокоагуляції, реалізації механізмів неспецифічної резистентності, детоксикації [63,64,67,71-75] тощо.

Окисні реакції контролює і гальмує антиоксидантна система [68,76,77]. Порушення рівноваги окисно-відновних механізмів вважають однією з підвалин змін

перебігу запального процесу [63,64,75], зокрема, важливою ланкою патогенезу ГП [78-80]. Надмірна активність окисних реакцій спричиняє дестабілізацію функціонування всіх без винятку систем, що беруть участь у підтриманні гомеостазу [81,82]. Накопичення продуктів пероксидації є одним із складників синдрому ендогенної інтоксикації [68,71,82].

Важливу роль у реалізації захисної програми запалення відіграє також протеолітична система [63,64,83]. Узгоджена взаємодія протеаз і антипротеолітичних чинників становить основу кініногенезу, регуляції гемостазу, кровообігу [84]. Протеолітична модифікація є важливим складником імунних реакцій, процесів регенерації [63,64,85,86]. Водночас надмірна активність протеаз спричиняє як порушення означених процесів, так і безпосередні ушкодження тканин і органів [84]. Тому надлишкове активування протеолізу вважають одним з важливих чинників, що сприяє прогресуванню ГП [87-89].

Суттєве значення в становленні запальної реакції належить фібринолітичній системі, що зумовлено участю чинників фібринолітичного каскаду в ролі індукторів, медіаторів та регуляторів на всіх етапах розвитку запального процесу [63,64]. Окрім безпосередньої регуляції агрегатного стану крові, складники і продукти реакцій фібринолізу беруть участь у регуляції всіх ланок імунної відповіді [67,75]. Отож зміни стану фібринолітичної системи суттєво визначають спрямованість місцевих та системних процесів за перитоніту [88-91]. Зокрема, надлишкову фібринолітичну активність вважають основою розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [92,93], що є однією з провідних ланок патогенезу ГП [49,58,89]. Водночас руйнування фібрину під впливом плазміну порушує процеси відмежування запального осередку і сприяє поширенню перитоніту [62,63].

Протеолітичні і фібринолітичні механізми регулюють спільні активатори та інгібітори [84,94]. Їхня активність тісно пов'язана з функціонуванням редокс-системи, що зумовлено участю пероксидних аніонів у модифікації та інактивуванні як протеолітичних, так і антипротеолітичних чинників [95-97].

Заразом в літературі майже відсутні дані щодо особливостей функційних змін означених систем на різних етапах ГП, взаємозв'язку таких змін з морфофу-

нкційним станом різних органів та сукупної комплексної оцінки. Отож проведення таких досліджень є актуальним. Зауважимо, що вивчення цих питань має не лише суто теоретичне, але й важливе практичне значення, оскільки сприятиме напрацюванню обґрунтованих підходів до вибору засобів лікування ГП в різні періоди його розвитку.

1.2 Сучасні проблеми вибору лікувальної тактики у хворих на гострий перитоніт

Проблемам тактики лікування ГП присвячено безліч досліджень. Втім, попри це, єдині підходи до їхнього вирішення й донині відсутні. Зауважимо, що ще від часу появи перших наукових робіт, головні питання залишаються однотипними – коли оперувати, як оперувати, як санувати очеревинну порожнину, чи потрібно дрениувати, як закінчувати операцію, як лікувати до та після неї [17,98]. Можливо, єдиний аспект, погляди на який однакові, це – необхідність операції, хоча така єдність стосується, здебільшого, поширених форм суто хірургічного перитоніту. Не маючи на меті детальний розбір всіх нюансів лікування ГП, що далеко виходить за межі дисертаційного дослідження, зупинимося на окремих, найважливіших, на нашу думку, моментах.

Суттєвою, якщо не головною, причиною розбіжностей думок є відсутність єдиної класифікації ГП, всі рубрики якої залишаються дискусійними. Насамперед, повернемося до вже зауважених відмінностей щодо етіології ГП. Зазначимо, що поділ на первинний, вторинний і третинний може суттєво впливати на вибір обсягу хірургічного втручання, зокрема, на спосіб завершення операції у разі первинного чи третинного ГП, коли явне його джерело в черевній порожнині відсутнє.

Виокремлення різних видів ГП за особливостями мікрофлори (стафілококовий, колибацилярний тощо), що описують окремі автори [47,99,100,101], згідно з їхніми ж даними на вибір тактики лікування не впливає і може мати значення тільки за вибору засобів антибактеріальної терапії. Втім, з огляду на те, що чітко визначити властивості збудника можна лише через певний час після операції, ста-

ртову антибіотикотерапію завжди розпочинають препаратами широкого спектра дії [102]. Для вибору конкретного засобу рекомендують орієнтуватися на результати мікробіологічного моніторингу та інтраопераційну ситуацію (ознаки анаеробної інфекції тощо) [4,10,11,12,15,16,47,48].

Одним із найбільш контраверсійних питань є розподіл ГП за поширеністю. Заразом остання суттєво визначає тяжкість перитоніту і хірургічну тактику [7,46,47,54,100]. Зауважимо, що, здебільшого, у вітчизняній та закордонній літературі підходи до оцінювання принципово різняться, хоча всі автори одноставно виділяють дві форми ГП – місцевий і поширений. Проте дефініції цих форм кардинально інші. За закордоном терміном місцевий (*local, lokalisierte*), позначають перитоніт, відмежований від інших відділів очеревинної порожнини, тобто, абсцес [52,53,58]. Решту форм, за яких вогнище ГП не відмежоване, визначають, як дифузний (*diffuse*), а варіантом дифузного є генералізований (*general, generalized, generalisierte*) [6,49,53,58], зрідка, тотальний (*total*) [103] або панперитоніт (*panperitonitis*) [104]. Зазначимо, що чіткі відмінності видів поширеного ГП часто не наводять, хоча щодо генералізованого, то здебільше говорять про ураження двох і більше квадрантів живота. В окремих джерелах поширений перитоніт визначають лише як генералізований, і подають цей термін як синонім дифузного [105].

У традиції вітчизняних хірургічних шкіл основним розмежувальним критерієм поділу ГП вважають 9 анатомічних ділянок передньої черевної стінки [13,106]. Здебільшого автори поділяють ГП на дві основних форми: місцевий і поширений [47,48,99,100,107]. До місцевого відносять перитоніт, що захоплює одну [13,107], іноді, 1-2 ділянки [7,48]. Тракткування поширеного також відрізняються. Частим є поділ на дифузний – займає 2-3 ділянки, розлитий – 4-6 ділянок і загальний – захоплює понад 6 ділянок [13, 99,108]. У низці робіт не розділяють розлитий і загальний ГП, що аргументують відсутністю суттєвих відмінностей клінічних проявів [47,100]. Цыганенко А.Я. та співавт. [109] виділяють розлитий (займає понад 2 ділянки) і тотальний ГП, який поширюється на всю очеревинну порожнину, що за принципом поділу нагадує попередній, від якого відрізняється лише термінологічно. Деякі дослідники поділяють ГП винятково на місцевий і по-

ширений [48,106], і, зрештою, в окремих роботах не надають суттєвого значення поширеності, натомість звертають увагу на стадійність і тяжкість перебігу ГП [100]. Зауважимо, що часто заперечення деталізації поширеності суперечить принципам вибору хірургічної тактики, що рекомендують у цих же роботах, згідно з якими обсяг санації очеревинної порожнини та метод завершення операції залежить від поширення перитоніту на певну кількість анатомічних ділянок.

На нашу думку, окрім різних поглядів на сутність ГП, така строкатість поглядів відображує відсутність об'єктивних способів оцінювання поширеності, яке донині засноване винятково на візуальних характеристиках стану очеревини і наявності ексудату [28]. Втім, не можна не зауважити, що інтерпретація даних суттєво залежить від індивідуального сприйняття макроскопічних змін. Попри це, навіть суто об'єктивні чинники можна потрактувати по-різному. Зокрема, наявність ексудату в певній ділянці зовсім не свідчить про наявність запалення, оскільки рідина може переміщуватися механічно. Так само й відсутність патологічного вмісту не є критерієм відсутності запалення. Отож актуальним є напрацювання методів об'єктивного інтраопераційного діагностування перитоніту.

Надзвичайно неоднозначно в літературі висвітлені питання стадійності розвитку ГП. Розбіжності поглядів стосуються наявності стадій взагалі, їхньої кількості й критеріїв виділення. Низка дослідників виділяють три стадії ГП [60,110, 111,112]. Водночас принципи розмежування суттєво відрізняються. Зокрема, Skipworth R.J.E., Fearon K.C.H. [60] Hall J.C., Heel K.A. [111] беруть за основу особливості імунної відповіді на запальне вогнище. Frantzides C.T. et al. [112] орієнтуються на стан міоелектричної активності тонкої кишки. Симонян К.С. [110] запропонував виділяти реактивну, токсичну і термінальну фази, що часто використовують і донині. Багато дослідників дотримуються поділу на дві стадії, дефініції та назви яких, втім, суттєво різняться [13,19,113]. Гостищев В.К. та співавт. [100] розрізняють 4 стадії ГП, з яких четверту поділяють на дві.

У частині представлених класифікацій стадійність (фазовість) перебігу ГП взагалі не згадують [48,49,52,54,58,108], водночас Бойко В.В. та співавт. [48] в описі клінічного перебігу ГП фактично зазначають наявність чотирьох стадій. У

роботах, де ГП розглядають як абдомінальний сепсис, також відсутні вказівки на стадії перебігу [4,11,12,22], хоча, з огляду на логіку викладення матеріалу, в такому аспекті можна, певно, виділити стадії системної запальної відповіді, сепсису і септичного шоку. Зауважимо, що далеко не всі дослідники погоджуються з такими підходами і, натомість, розглядають сепсис як ускладнення ГП [47,46,60,99].

На нашу думку, принципом розмежування ГП за стадіями мали би бути якісь якісні відмінності функційного стану механізмів регуляції запального процесу. Водночас автори, які орієнтуються на особливості імунної реакції, розглядають відповідь різних ланок імунітету (неспецифічної та специфічної) дещо відокремлено, що навряд чи можна визнати за доцільне. Дослідники, які виділяють реактивну, токсичну і термінальну стадії вважають, що в першій з них дію агресивних агентів врівноважує активність захисних механізмів, у токсичній стадії виникає недостатність останніх, яка поглиблюється в термінальній [99,110]. Тобто, принципів відмінностей між термінальною і токсичною стадіями немає, а є лише поглиблення розладів, що виникли. Водночас Гринберг А.А. та співавт. [99] описують в токсичній стадії виразну інтоксикацію, а термінальній зазначають глибоку зворотну інтоксикацію, що закономірно викликає питання про сутність відмінностей. Отож аналіз літератури свідчить, що така проблема потребує дослідження, оскільки вона має не лише наукове чи академічне значення, але й суто практичне, позаяк корекція захисних механізмів має враховувати особливості їхнього стану.

Впритул до стадійності ГП торкається питання визначення його тяжкості. Дослідники, які розглядають ГП як абдомінальний сепсис, вважають за доцільне використовувати широко відомі шкали, як от, SAPS, APACHE, SOFA тощо [4,11,12,22]. Втім означені способи оцінювання є занадто узагальненими, тому їх пропонують доповнювати шкалами специфічними для абдомінального сепсису: PIPAS, WSES Sepsis Severity Score [114,115]. Зазначимо, що такі методи, хоча й досить точно описують тяжкість розладів гомеостазу, але, все ж, орієнтовані саме на сепсис і не дають можливості спрогнозувати напрямок розвитку патологічних процесів. Окрім цього, таке оцінювання спрямоване на вибір обсягу консерватив-

них заходів і не передбачає особливості інших методів лікування. Заразом не можна погодитися з думкою авторів, які не вважають кожен ГП сепсисом [13,47, 46,60,99].

Достатньо точно тяжкість ГП оцінює Мангаймський перитонітний індекс (МПІ), який відрізняється простотою та швидкістю, оскільки заснований на суто клінічних показниках [116]. Водночас деяка схематичність і спрощеність знижує цінність МПІ, через що на його основі напрацьовані інші шкали, зокрема, Peritonitis Index Altona [117], Combined Peritonitis Score [118].

Частина дослідників пропонують визначати ступені тяжкості ГП, головним критерієм яких, здебільшого, є тяжкість інтоксикації. Найчастіше виділяють 3 або 4 ступеня [13,46,47,108], хоча окремі автори фактично виділяють п'ять [13,47]. Таке розмежування має на меті не лише корекцію консервативних заходів, але й диференційований підхід до вибору обсягу хірургічного втручання. Водночас зауважимо, що означений підхід більше орієнтований саме на можливість виникнення вітальних ускладнень і майже не враховує інші.

Для передбачення останніх запропоновані численні методи. Це, зокрема, визначення кількості імуноглобулінів у рановому ексудаті [119,120], вмісту тригліцеридів [121], показників ендогенної інтоксикації [122,123], вмісту лімфоцитів [124], рівня внутрішньочеревного тиску [125,126], вмісту прозапальних цитокінів [127,128], лактату [], лейкоцитарного індексу інтоксикації [130], ступеня ентеральної недостатності [131,132] тощо. Втім дослідники закономірно зауважують, що вірогідне прогнозування можливий лише з урахуванням комплексу факторів [133-136]. Для цього застосовують різноманітні математичні моделі і прогностичні шкали [21,137,138].

Специфічними для ГП є Peritonitis Severity Score (перфорація лівої половини ободової кишки) [139], Boey Score, Jabalpur Index, Hacettepe Score, PULP Score (перфорація гастродуоденальних виразок) [140-142] тощо. Втім такі шкали є вузькоспрямованими. Визначення класу коморбідної патології [143] не враховує особливості ГП у пацієнтів без супутніх захворювань. Abdominal Reoperation Predictive

Index [144] дає змогу уточнити показання до виконання релапаротомії за ознак розвитку інтраабдомінальних ускладнень, а не передбачити їх виникнення.

На нашу думку, наявність великої кількості методів, постійна поява нових, свідчить про актуальність проблеми прогнозування перебігу ГП і ймовірності виникнення ускладнень. Додамо, що недоліком більшості способів є створення прогностичних критеріїв тільки впродовж і після операції, що унеможливорює корегування тактики до її виконання, а окремі способи, які дозволяють виконувати це ще до втручання [21,143] не є неспецифічними для ГП, або не враховують всі його форми. Отож питання напрацювання ефективної прогностичної шкали, яка дозволила би коректувати тактику лікування ГП на всіх етапах, залишається відкритим.

1.3 Сучасні проблеми лікування гострого перитоніту

Як і решта питань, вибір обсягу лікувальних заходів за ГП залишається предметом дискусій, які стосуються всіх етапів – до операції, самої операції та після її виконання. Серед іншого, розбіжності торкаються передопераційного підготування. Значна кількість дослідників вважають потребу в його проведенні за поширеного ГП абсолютною [7,14,16,25,47,99,100]. Водночас конкретні показання і рекомендації щодо обсягу не відрізняються однозначністю.

Зрозумілою є потреба підготовчих заходів у пацієнтів з абдомінальним сепсисом, втім наведені у настановах показання і рекомендований обсяг терапії [4,11,12,22] засновані, здебільшого, на неспецифічних критеріях і ототожненні ГП й сепсису, з чим за даними різних авторів [47,46,60,99], і на нашу думку, однозначно погодитися не можна.

Більшість авторів обирають за головний критерій необхідності передопераційного підготування нестабільність гемодинаміки [7,14,16,25,47,98,99,100]. Доцільність цього є безсумнівною, але зауважимо, що такі розлади можуть виникати як через перитоніт, так і через інші чинники, зокрема, через супутню патологію, тому орієнтуватися винятково на гемодинамічні порушення недостатньо.

Більш обґрунтованими, на нашу думку, є показання, засновані на визначенні ступенів тяжкості ГП [13,46,47,108], що враховує особливості механізмів його розвитку і можливість прогресування патологічних розладів після операції. Втім недоліком цього є те, що оцінювання тяжкості ГП можливе тільки впродовж операції.

Спільною вадою означених підходів є те, що рекомендований обсяг підготування спрямовується, здебільше, на боротьбу з метаболічними порушеннями, поліорганною недостатністю й мікрофлорою, що, безумовно, є важливим. Водночас недостатньо уваги приділено корекції інших чинників прогресування ГП і розвитку ускладнень.

Окремі дослідники пропонують за основу визначення показань власні шкали [21,143], на підставі яких прогнозування перебігу ГП і вибір обсягу лікування проводять вже до хірургічного втручання. Однак, ці шкали не є специфічними для ГП і не охоплюють всі його форми. Отож напрацювання обґрунтування показань до передопераційного підготування та корекції його змісту залишається актуальною проблемою.

Основним методом лікування ГП є екстрена операція [2,14,17,46-48,52]. «Золотим стандартом» хірургічного втручання є усунення джерела ГП; санація і дренивання очеревинної порожнини та її декомпресія за наявності сепсису [7,11,12,14,17,22].

Всі дослідження однозначно стверджують, що усунення джерела ГП має бути максимально радикальним. Конкретний метод втручання обумовлюється, зрозуміло, особливостями причини, чітко систематизувати які, з огляду на різноманітність, майже неможливо. Обираючи оптимальний обсяг операції, хірург повинен зважувати його потенційні переваги і ризики та ймовірність успіху. Кожного разу слід орієнтуватися на реальну клінічну ситуацію та логістичні чинники [27].

Заразом вирішення інших завдань операції менше залежать від причини, а більше – від особливостей самого перитоніту. Це, зокрема, обсяг санації очеревинної порожнини. Завданнями санації є максимальне очищення від патологічного вмісту, елімінація й пригнічення життєдіяльності мікрофлори [4,11,12]. Погляди на шляхи вирішення цих завдань суттєво різняться. Одностайними дослідники

є лише в одному – патологічний вміст слід видаляти. Водночас погляди на потребу промивання й засоби для його проведення діаметрально протилежні. Окремі автори рекомендують винятково «сухе» очищення, без застосування якихось промивних розчинів [39]. Значна кількість досліджень, серед іншого й настанови з лікування інтраабдомінального сепсису, засвідчує доцільність використання винятково сольових розчинів [4,11,12,22,36,37]. Водночас не менше число авторів вважають за необхідне застосування розчинів антисептиків [30,32,34,145-147].

Каменем спотикання є вплив санаційних заходів на стан самої очеревини. Прихильники «сухої» очистки зауважують, що будь-який додатковий вплив на неї порушує функціонування природніх захисних механізмів очеревини. Цим же керуються прибічники застосування сольових розчинів, які, за їхніми даними, якнайменше впливають на означені механізми. Водночас автори, які пропонують антисептичні засоби, небезпідставно вказують на їхню здатність максимально знищувати патологічну мікрофлору. Ба більше, окремі дослідники рекомендують використання антибіотиків, які значно активніші щодо мікроорганізмів [35,148,149].

Зауважимо, що всі означені аргументи цілком логічні. Втім поза увагою залишається можливість розумного поєднання різних методів і створення можливості регуляції місцевих захисних реакцій, що потребує дослідження.

Заразом відомо, що жоден з методів санації очеревинної порожнини не досягає абсолютної абактеріальності [150]. У разі зниження опірності, обумовленого різними чинниками (тяжкий ГП, супутні захворювання, особливості мікрофлори тощо), це спричиняє наступне прогресування перитоніту після операції, виникнення ускладнень [47,150]. Хоча запобігання такому розвитку залишається в центрі уваги дослідників протягом десятиліть, остаточного вирішення проблеми досягти не вдалося.

Часто для цього пропонують проведення повторних санацій очеревинної порожнини. Такого типу втручання в літературі позначають різними термінами, серед яких планована (запланована) релапаротомія (лапаротомія), лапарперція, лапаростомія, напіввідкритий та відкритий метод, керована перитонеостомія тощо [7,14,16,17,151-161]. Не маючи на меті критичний розбір термінів і

сутності згаданих утрочань зазначимо, що погляди на доцільність їх використання дуже неоднозначні. Зокрема, період широкого використання змінився деяким охолодженням, проявом чого є рекомендації щодо відмови від таких методів, зумовлені значною кількістю незадовільних наслідків лікування [4,11,12,33,162].

Втім привертає увагу, що противники запрограмованих повторних санацій рекомендують виконувати «релaparотомії на вимогу» [33,38,58], які за сутністю нічим не відрізняються від запланованих утрочань, змінюються лише підходи до визначення показань. Зауважимо, що в частині робіт наявні суттєві недоладності щодо цього питання. Зокрема, в настановах з лікування інтраабдомінального сепсису критикують запрограмовані санації та одночасно рекомендують подібні втручання у найтяжчої категорії хворих для скорочення часу первинної операції [4,11,12].

На нашу думку, такі розбіжності значною мірою обумовлені відсутністю чітких показань до застосування запрограмованих повторних санацій, підґрунтям чого є розбіжності у поглядах на класифікацію ГП. Різні дослідники використовують їх в абсолютно різних ситуаціях, відповідно, отримують різні результати. Тому дане питання потребує наступного вивчення з метою систематизації і напрацювання чітких показань.

Не можна, звісно, не погодитися з думкою супротивників запрограмованих санацій щодо їхньої травматичності, негативного впливу повторних операцій на стан організму. Для нівелювання таких наслідків запропоновані різні підходи. Певно, найвідомішим за останній час стало застосування вакуумної терапії [163-169]. Втім досить значна частота виникнення ускладнень, насамперед, тяжкого спайкового процесу і кишкових нориць, разом з недостатньою ефективністю зумовлюють обмеження у використанні методу [170-172], через що його, здебільше, рекомендують для декомпресійної терапії [173,174]. Окремі дослідники для збільшення ефективності повторних санацій використовують перитонеосорбцію, яка, за їхніми даними, дозволяє збільшити ефективність лікування й скоротити кількість утрочань [175,176]. Низка авторів вбачають вихід у застосуванні пролонгованої санації за допомогою розроблених ними пристроїв [177-179]. Тож єдиних підходів до вирішення проблеми немає, що потребує поглибленого вивчення.

Дискусії щодо потреби дренування очеревинної порожнини та оптимальних способів його виконання також тривають вже понад століття [180,181]. Автори, які не вважають її абсолютною, мотивують це недостатньою ефективністю дренажів через їх закупорювання, можливість реінфікування [182]. Що більше, низка дослідників вказують, що така процедура не має переваг, збільшує тривалість операції і перебування в лікарні, сприяє виникненню місцевих септичних ускладнень, може бути небезпечною і контрпродуктивною [41,183-185]. На противагу цим думкам більшість авторів вказують на необхідність дренування, яка зумовлена не лише потребою у відведенні токсичного ексудату, але й створенням можливості для контролю за перебігом запального процесу, раннім виявленням ознак ускладнень [5,6,7,15,46,47,48,186-190], що, зокрема, відображено в настановах з лікування абдомінального сепсису [4,11,12].

Водночас дослідники небезпідставно зауважують, що ефективність рутинного дренування трубками з синтетичних матеріалів є недостатньою [184,191]. Для зменшення ймовірності закупорювання дренажів і збільшення їхньої продуктивності вивчають і пропонують різноманітні модифікації трубок [191,192,193]. Низка авторів використовують активні дренажні [190,194,195,196,197] й дренажно-промивні системи [198], інші – застосовують післяопераційне промивання очеревинної порожнини розчинами антибіотиків чи антисептиків [177,178,199-201], для чого пропонують власні конструкції дренажів [177,178,202].

Зауважимо, що така строкатість свідчить, насамперед, про неоднозначні погляди на сам ГП, його форми. Противники дренування говорять, здебільше, про профілактичне застосування, хоча за умов ГП такий захід має суто лікувальне значення [5,6,7,15,46,47,48,187,190]. Порівняльне оцінювання ефективності процедури унеможливлено різним групуванням обстежених хворих, залежно від прихильності дослідників певній класифікації. Тому не можна погодитися з думкою авторів [42,190], які зауважують, що дане питання потребує наступного дослідження, а шлях до його вирішення лежить через стандартизацію підходів.

Найменше принципових розбіжностей є, певно, у підходах до післяопераційного лікування. Головними його завданнями вважають корекцію метаболічних

порушень, відновлення функційної здатності різних органів та систем, дезінтоксикацію, антибактеріальну терапію [4,6,11,12,45,47,48,58,98,102]. Втім принципи вибору обсягу заходів залишають неоднозначними.

Настанови з лікування сепсису, абдомінального сепсису та інтраабдомінальних інфекцій, як головний орієнтир, пропонують тяжкість стану, визначену за показниками відповідних шкал (SAPS, APACHE, SOFA, PIPAS, WSES Sepsis Severity Score). Вище ми вже зупинилися на недоліках такого підходу, але ще раз зауважимо, що таке оцінювання є занадто статичним і не враховує можливе прогресування патологічних розладів, зумовлене порушеннями компенсаційних механізмів внаслідок ГП. Тому, не заперечуючи, загалом, доцільність використання означених шкал, вважаємо, що слід орієнтуватися також на критерії, специфічні для ГП. Зауважимо, що більшість відомих нині підходів, заснованих на визначенні показників певних індексів чи ступенів тяжкості ГП, не дають змоги повною мірою врахувати особливості різних його форм, тому потребують обґрунтованого уточнення.

Основним складником консервативного комплексу вважають сольові розчини або збалансовані кристалоїдні суміші, доповнені інфузіями альбуміну [4,11,12,45,98]. Для покращення мікроциркуляції і боротьби з гіперперфузією тканин рекомендують уведення вазопресорів, а якщо ці засоби недостатньо ефективні, призначають кортикостероїдні гормони [4,11,12,98]. Такі заходи доповнюють корекцією функції різних органів і систем, профілактичною антитромботичною терапією, профілактикою стресових виразок, дотацією кисню тощо [4,11,12,98].

Щодо терапії, спрямованої на регуляцію інших механізмів прогресування запального процесу, рекомендації розходяться. Зокрема, в настановах з лікування сепсису не рекомендують використання імуномодуляторів, еферентних методів лікування, плазми (як компонента інфузійної терапії), раннього парентерального харчування [27]. Водночас автори настанов з лікування абдомінальних інфекцій вважають, що заперечувати потребу в таких заходах однозначно не можна, і дане питання потребує вивчення [12]. Це підтверджує думку дослідників, які засвідчують доцільність призначення антиоксидантної, антипротеолітичної чи іншої тера-

пії хворим на ГП [43,44,203-213]. Втім зазначимо, що критерії необхідності допоміжних заходів потребують уточнення.

Певні розбіжності наявні у підходах до проведення антибактеріальної терапії. Одностайною є думка про необхідність стартового лікування антибіотиками широкого спектра дії [4,11,12,27]. Водночас дещо неоднозначно оцінюють вибір засобів після операції. Зокрема, різні настанови логічно пропонують орієнтуватися на результати мікробіологічного дослідження, яке є підставою для застосування деескалаційного підходу. Втім настанови з лікування сепсису рекомендують його за відсутності ефекту від попередньо призначених засобів [27], а в настановах з лікування абдомінального сепсису однозначно пропонують деескалацію якомога швидше [4,12]. Зауважимо, що однозначно погодитися з такою думкою не можна, оскільки основним критерієм має бути саме клінічний ефект. Додамо також, що наведені пропозиції мають занадто узагальнений характер. Втім Sartelli M. et al. [12] зазначають, що термін «внутрішньочеревні інфекції» описує велику кількість неоднорідних клінічних станів, тому завжди слід зважати на індивідуальні особливості пацієнта, наявність чинників ризику. Тож, на нашу думку, одним із шляхів досягнення цього є напрацювання обґрунтованих рекомендацій, які б це враховували, і не лише щодо антибактеріальної терапії, але й щодо інших компонентів лікування.

Підсумовуючи аналіз літератури з проблем ГП зазначимо, що незважаючи на давню історію, незчисленні дослідження, жодне з питань не знайшло остаточного вирішення. Яскравим підтвердженням цьому є переглянуті настанови з лікування інтраабдомінальних інфекцій [11], в яких зазначено, що метою майбутніх дослідників має бути розробка простих надійних інструментів для оцінювання ризиків, які повинні базувалися на поглибленому вивченні патофізіології, що дозволило би запропонувати обґрунтовані зміни кожного з етапів лікування.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Матеріал досліджень

Відповідно до мети та завдань, дослідження складалося з експериментальної частини, яку було проведено на білих нелінійних щурах, ретроспективного аналізу медичних карт і клінічно-лабораторних обстежень хворих на різні форми гострого перитоніту.

При виконанні роботи дотримувались загальноприйнятих світових та вітчизняних норм здійснення досліджень у галузі біології та медицини, а саме: положеннями Гельсінської декларації з прав людини, Ванкуверської конвенції про біомедичні дослідження (1979,1994) та інших законодавчих актів, що діють на території України. Усі хворі давали письмову згоду на здійснення розробленого плану обстеження та лікування, включно з хірургічним, у кожному конкретному випадку (висновок комісії з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету, протокол № 7 від 18.03.2021 р.).

Об'єктом експериментальних досліджень стали 144 білих статевозрілих нелінійних щурів масою від 180 до 200 г. Тварини до експерименту утримувалися у віварії Буковинського державного медичного університету.

Дослідження ширини зони розсіювання лазерного променя парієтальною очеревиною проведені на 20 щурах. У 10 тварин моделювали асептичний перитоніт, у 10 – септичний перитоніт. Контролем були дані, отримані у 10 інтактних тварин.

Дослідження окисно-відновних, протеолітичних, фібринолітичних реакцій у плазмі крові, гістологічні та гістохімічні дослідження очеревини і внутрішніх органів проведені на 60 щурах. Контрольну групу утворили 10 тварин, у 50 щурів моделювали перитоніт.

Дослідження ефективності різних методів санації очеревинної порожнини проведені на 64 щурах. У контрольну і дослідну групи увійшли по 32 тварини.

Клінічний матеріал утворили 90 хворих віком від 18 до 78 років, серед яких було 38 (42,22%) чоловіків та 52 (57,78%) жінки.

Розподіл хворих за основним захворюваннями і формами перитоніту наведено в таблицях 2.1, 2.2.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених хворих за нозологічними формами хірургічної патології

Діагноз	Кількість
Гострий холецистит	25
Гострий апендицит	23
Перфораційна гастродуоденальна виразка	14
Гостра кишкова непрохідність	7
Післяопераційний перитоніт	6
Защемлені грижі	5
Гострий панкреатит	4
Перфорація товстої кишки	4
Гостре порушення мезентеріального кровообігу	2
Всього	90

Таблиця 2.2

Розподіл обстежених хворих за поширеністю перитоніту

Форма перитоніту	Кількість
Місцевий	12
Дифузний	15
Розлитий	17
Загальний	16
Всього	60

Дослідження ширини розсіювання лазерного променя очеревиною проведено у 28 хворих. Місцевий перитоніт діагностований у 12 випадках, дифузний – у 9, розлитий – у 7 випадках. Серозний ексудат виявлений у 7 хворих, гнійний – у 9, а у решти – змішаний.

Для ретроспективного аналізу залучені 169 медичних карт хворих на гостру хірургічну патологію, ускладнену різними формами перитоніту, віком від 17 до 84 років. Чоловіків було 98, жінок – 71. Серед них був 51 випадок гострого апендициту, 26 – гострої кишкової не пухлинної непрохідності, 23 – перфораційних гастродуоденальних виразок, 16 – защемленої грижі, по 13 – гострого холециститу і раку ободової кишки, ускладненого кишковою непрохідністю, 4 – акушерсько-гінекологічної патології, по 3 – перфорації і травми тонкої кишки, по 2 – гострого панкреатиту і післяопераційного перитоніту та 2 випадки іншої патології. Місце-

вий перитоніт діагностований у 45 хворих, дифузний – у 53, розлитий – у 57, загальний – у 13 хворих.

У 79 пацієнтів були післяопераційні ускладнення, серед яких 24 випадки запалення і нагноєння рани, 5 – евентерацій, 14 – інтраабдомінальних інфільтратів і абсцесів, 18 – неспроможності кишкових швів, 18 – триваючого перитоніту.

2.2 Методи досліджень

Для знеболення тварин застосовували інгаляційний севофлурановий наркоз. Операції проводили в асептичних умовах.

Для дослідження окисно-відновних, протеолітичних, фібринолітичних реакцій в плазмі крові, гістологічних та гістохімічних досліджень очеревини і внутрішніх органів, ефективності різних способів санації очеревинної порожнини гострий перитоніт моделювали шляхом одноразової пункції передньої черевної стінки по середній лінії живота в мезогастрії ін'єкційною голкою, та уведення 10 мл 10% розчину автокалу на 100 г маси [214,215].

Для дослідження ширини зони розсіювання лазерного променя очеревиною асептичний перитоніт моделювали шляхом інтраперитонеального уведення медичної жовчі в кількості 10 мл після лапаротомії. Септичний перитоніт моделювали шляхом інтраперитонеального уведення 10 мл 10% розчину автокалу після лапаротомії.

Для дослідження окисно-відновних, протеолітичних, фібринолітичних реакцій в плазмі крові, гістологічних та гістохімічних досліджень очеревини і внутрішніх органів, у щурів перед моделюванням перитоніту, а також через 6, 12, 24, 48 та 72 год від часу його ініціації проводили забір крові, парієтальної очеревини і органів та евтаназію тварин.

Для дослідження ширини зони розсіювання лазерного променя очеревиною у щурів перед моделюванням перитоніту, а також через 24 і 72 год від часу його ініціації проводили виміри, забір парієтальної очеревини та евтаназію тварин.

Для дослідження ефективності різних способів санації очеревинної порожнини у щурів через 12 год після ініціації перитоніту виконували лапаротомію і санацію очеревинної порожнини. У контрольній групі проводили промивання розчином декаметоксину (10 мл) і 0,9% розчином NaCl (10 мл). У дослідній групі після промивання в очеревинну порожнину вводили розчин інтерферону $\alpha 2b$ на 0,9% NaCl (0,3 млн МО/1 мл) у дозі 0,3 млн МО на 100 г маси. Операційну рану зашивали. Всім тваринам внутрішньом'язово вводили розчин амікацину в дозі 10 мг/кг. Через 6, 12, 24 і 48 год після операції проводили забір парієтальної очеревини та евтаназію тварин.

Евтаназію експериментальних тварин здійснювали згідно етичних стандартів і діючих рекомендацій в стані наркозу, з дотриманням основних положень Ухвали Першого національного конгресу з біоетики «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (2001 р.), ICH GCP (1996 р.) та про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментальних та інших наукових цілях (від 18.03.1986 р.). Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012.

Загальний аналіз крові досліджували на автоматичному гематологічному аналізаторі «Abacus Junior». Загальний аналіз сечі досліджували на сечовому аналізаторі «URI-TEX» Біохімічні дослідження крові проводились на автоматичному аналізаторі «DS-261», дослідження коагулограми проводили на автоматичному аналізаторі «Diagon 2D» за допомогою стандартних реактивів. Дослідження проведені в клінічній лабораторії ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня».

Вираховували ядерний індекс зсуву, індекс співвідношення моноцитів та лімфоцитів, коефіцієнт резистентності, нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт [216].

Для визначення спектрів люмінесценції плазму крові опромінювали монохроматичним лазерним променем, джерелом якого був аргонний лазер ЛГН-503, який випромінює на довжині хвилі 458 нм із потужністю 200мВт. Лазерний промінь піддавався фільтрації фільтром ФС-1, що усувало випромінювання з довжиною хвилі $\lambda > 460$ нм і створювало опромінення 6×10^{-6} Вт/м² кварцової

кювети товщиною 3,01 мм, заповненої плазмою. Випромінювання лазера і регулярна складова фокусувалось на вхідну щілину монохроматора МДР-12, за якою вмонтований світлофільтр ЖС-16. На виході з монохроматора лазерний промінь попадав на фотоприймач, з'єднаний з універсальним вольтметром В-7-21А, за допомогою якого визначали вихідні параметри випромінювання. Для розшифрування спектра люмінесценції використовували як еталонне джерело випромінювання температурну лампу ТРШ 2850-3000.

Дослідження оптичних властивостей плазми проводили на кафедрі оптики та видавничо-поліграфічної справи Інституту фізико-технічних та комп'ютерних наук Чернівецького Національного університету ім. Ю. Федьковича (завідувач кафедри – проф. О.Г. Ушенко).

Фібринолітичну та протеолітичну активність плазми крові визначали за допомогою наборів реактивів фірми «Біомарк» (Україна) за методикою О.Л. Кухарчука [217]. Дослідження проводили на кафедрі фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету (завідувач кафедри – проф. Ткачук С.С.).

Рівень молекул середньої маси визначали за скринінг-методикою [218].

Оцінку ступеня окиснювальної модифікації білків плазми крові проводили за методом І.Ф. Мещішена [219].

В еритроцитах вміст малонового альдегіду визначали за методом И.Д. Стальной, Т.Г. Горишвили [220].

Визначення вмісту церулоплазміну [КФ 1.16.3.1] в сироватці крові проводили за методом М.І. Ревіна [221].

Визначення сульфгідрильних груп в плазмі крові проводили за методом І.Ф.Мещішена, Н.П. Григор'євої [222]. Дослідження оксидантно-антиоксидантної системи проводили на кафедрі біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету (завідувач кафедри – доц. Григор'єва Н.П.).

Для оцінювання перитоніту використовували Мангаймський перитонітний індекс [116]. Для оцінювання супутньої патології визначали клас поєднаної патології [143].

Для гістологічного дослідження тканини фіксували в 10% розчині формаліну, зневоднювали у висхідній батареї спиртів, заливали в парафін. Зрізи робили на мікротомі завтовшки 5 мкм. Депарафінізовані зрізи зафарбовували гематоксилін-еозином і бромфеноловим синім за Mikel Calvo [223,224].

Зафарбовані препарати вивчали у світлооптичному мікроскопі Delta Optical Evolution 100. Цифрові копії оптичних зображень отримували за допомогою цифрової камери Olympus SP550. На цифрових копіях зображень шляхом накладання шаблону, який відповідав квадрату 50x50 мкм (мікрометрів) підраховували кількість клітин запального інфільтрату. Визначали R/B коефіцієнт методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії [224] на цифрових копіях зображень у середовищі ImageJ 1.52 (вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2019) [225]. Гістологічні дослідження проводили на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету (зав. кафедри – проф. Давиденко І.С.).

Статистичне обчислення результатів досліджень проводили з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми для статистичного обчислення Statgraphics Plus5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001). Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Стьюдента-Фішера для нормально розподілених вибірок і критерії Уїлкоксона та Уїлкоксона-Манна-Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального. Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного (за Пірсоном для нормально розподілених вибірок та за Спірменом для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального) аналізу. Вплив факторів визначали за допомогою факторного дисперсійного і дискримінантного аналізів [226-228].

РОЗДІЛ 3. ДЕЯКІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ

Механізми розвитку гострого перитоніту (ГП) є об'єктом пильної уваги науковців. Головною невирішеною проблемою є питання, чому запальний процес очеревини, запрограмований, як захисна реакція, наслідком якої має бути відновлення пошкоджених тканин, трансформується в нестримно прогресуючу патологічну реакцію, наслідком якої є загибель хворого. Нині патогенетичні ланки ГП вивчені досить детально на різних рівнях – від тканинного до молекулярного. Втім наслідки захворювання свідчать про нагальну потребу продовження пошуків.

Привертають увагу дослідження змін протеолітичної, фібринолітичної, оксидантно-антиоксидантної систем, яким належить важливе місце в регуляції перебігу запалення, оскільки їхні чинники беруть участь у формуванні системної відповіді на його виникнення на всіх етапах – від альтерації до регенерації [63,64,67]. У низці робіт простежені зміни окремих ланок протеолізу, фібринолізу та пероксидації [88-91,78-80,229]. Водночас комплексних досліджень даних процесів недостатньо. Заразом у літературі відсутні дані щодо оцінки взаємозв'язків між змінами активності цих механізмів і структурними змінами внутрішніх органів протягом розвитку ГП. Важливість таких розвідок зумовлена також можливістю медикаментозної регуляції вказаних механізмів, що надає їм не лише теоретичне, але й практичне значення.

Вивчення патогенетичних аспектів потребує динамічного спостереження за перебігом процесу, що в клінічних умовах унеможлиблюється необхідністю проведення лікування хворих. Через це основним джерелом даних залишаються експериментальні дослідження.

Для відтворення ГП ми використали одну з найпоширеніших моделей, яка передбачає інтраочеревинне пункційне уведення 10% суміші автокалу в дозі 1 мл на 100 г маси. Експерименти проведені на 50 білих нелінійних щурах з моделями гострого перитоніту. Через 6, 12, 24, 48 і 72 год після його ініціації проводили забір крові і тканин для дослідження. Контролем були дані 10 інтактних тварин.

3.1 Динаміка протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові за умов експериментального перитоніту

Ініціація ГП спричиняла зміни активності протеолізу й фібринолізу (табл. 3.1). Через 6 год від часу моделювання у плазмі крові статистично істотно зріс рівень лізису азоказеїну (АзКз) та азоальбуміну (АзАл). Водночас активність лізису азоколагену (АзКл) плазми дещо зменшилася.

Таблиця 3.1

Показники протеолітичної активності (Е440/мл/год) плазми крові експериментальних тварин протягом розвитку гострого перитоніту

Терміни спостереження	За азоальбуміном	За азоказеїном	За азоколагеном
До моделювання перитоніту	0,213±0,005	0,236±0,005	0,024±0,008
6 год	0,309±0,004**	0,358±0,006**	0,021±0,001
12 год	0,371±0,004**	0,344±0,004**	0,018±0,001
24 год	0,335±0,006	0,354±0,006	0,036±0,002**
48 год	0,396±0,005**	0,397±0,014	0,035±0,001
72 год	0,518±0,014**	0,561±0,012**	0,072±0,001**

Примітка. ** - коефіцієнт вірогідності p між прилеглими термінами спостереження $< 0,01$ (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Збільшення протеолітичної активності плазми за умов запалення зумовлюють різні чинники. Серед них, зокрема, протеази, що продукуються ефекторними клітинами, тромбоцитами [64,230]. Водночас джерелом протеаз можуть бути пошкоджені тканини [64,230]. Втім зменшення активності лізису колагену засвідчує вплив регуляторів протеолітичного каскаду, що вказує саме на регуляційний генез виявлених змін протеолітичної активності.

Отже, збільшення рівня лізису АзКз є ознакою зростання активності протеолітичної модифікації високомолекулярних білків. Такі зміни є тригером каскаду перетворень, спрямованих, серед іншого, на активування згортальної, калікреїнінової, фібринолітичної систем, компонентів комплементу [83,84,230]. Збільшення рівня протеолізу за АзАл вказує на зростання протеолітичної модифікації

низькомолекулярних білків, зокрема, кінінів [84,230], що може мати регуляційне значення. Низький рівень колагеназної активності плазми можна розцінити, насамперед, як компенсацію процесів розпаду колагену внаслідок альтерації тканин, водночас це могло зумовлюватися активуванням механізмів відмежування запального вогнища, складовою яких є утворення колагену [63,64]. До того ж це могло сприяти активуванню колагеноподібних білків системи комплементу [67,75].

Сумарна фібринолітична активність (СФА) плазми (табл. 3.2) статистично істотно зростає. Паралельно так само зростає ферментаційна (ФФА) і неферментаційна (НФА) фібринолітична активність. Втім співвідношення НФА і ФФА (рис. 3.1) свідчить про переважання активності ферментаційного фібринолізу.

Таблиця 3.2

Показники протеолітичної активності (Е440/мл/год) плазми крові експериментальних тварин протягом розвитку гострого перитоніту

Терміни спостереження	Сумарна фібринолітична активність	Неферментаційна фібринолітична активність	Ферментаційна фібринолітична активність
До моделювання перитоніту	0,097±0,005	0,051±0,003	0,045±0,005
6 год	0,135±0,004**	0,068±0,002*	0,067±0,004*
12 год	0,153±0,007*	0,080±0,004*	0,073±0,006
24 год	0,165±0,004*	0,088±0,002	0,077±0,002*
48 год	0,167±0,004	0,086±0,002	0,079±0,003
72 год	0,223±0,005**	0,078±0,006	0,102±0,004**

Примітка. *- коефіцієнт вірогідності р між прилеглими термінами спостереження < 0,05, **- < 0,01 (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Таке збільшення фібринолітичної активності (ФА) плазми за виникнення ГП спричиняє низка факторів. Активаторами ФА є кініни, імунні комплекси, фактори згортання тощо [231]. Водночас чинники фібринолізу регулюють механізми розвитку запалення. Зокрема, плазмін є активатором факторів росту, фракцій комплементу, сприяє міграції ефекторних клітин у запально змінені тканини [75,232]. Продукти деградації фібрину активують імунокомпетентні клітини і є хемоатрактантами [233,234]. Відносно менша активність НФА зумовлюється трансформацією комплексів гепарину [231,235]. Зокрема, комплекс гепарин-

антитромбін III є провідним чинником інактивування тромбіну [237], одного з основних медіаторів запалення [63,64]. Отож відносно сповільнення зростання НФА можна пов'язати з посиленням утворення тромбіну. Заразом індуковану ним гіперкоагуляцію, що є одним з механізмів обмеження запального вогнища, могло компенсувати збільшення ФФА, основним чинником якої є плазмін [231,232].

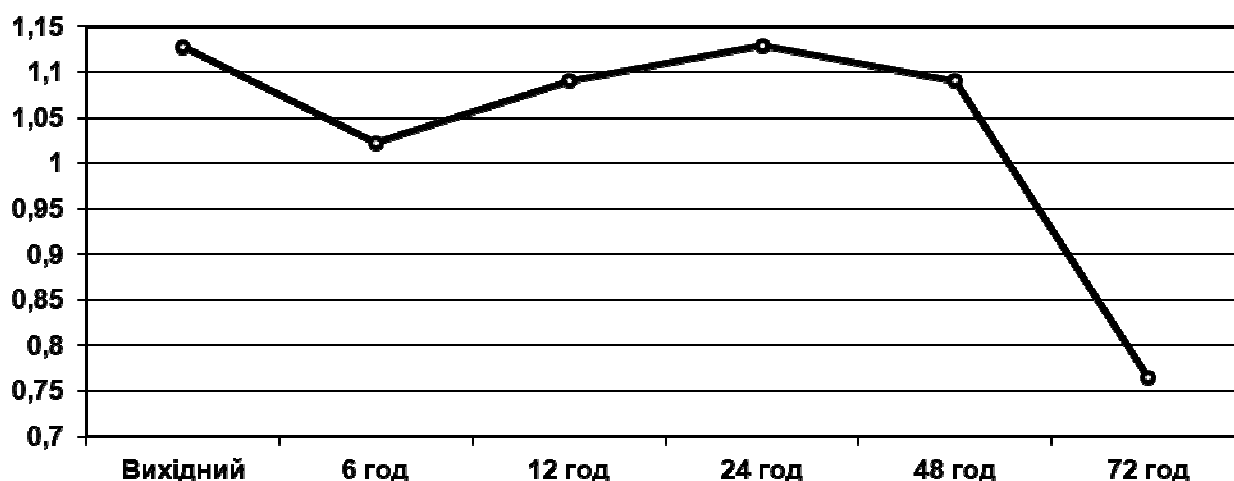


Рис. 3.1 Динаміка співвідношення неферментаційної та ферментаційної фібринолітичної активності плазми крові експериментальних тварин протягом розвитку перитоніту

Через 12 год. від часу моделювання ГП рівень лізису АзКз статистично істотно зменшився. Активність лізису АзАл так само зросла. Рівень лізису АзКл продовжував зменшуватися.

Така динаміка, на нашу думку, відображує циклічні зміни активності різних ланок протеолізу, що зумовлюється, зокрема, впливом антипротеолітичних чинників [84,230]. Високі параметри показників протеолітичної модифікації низькомолекулярних білків свідчать про високу активність протеаз, які регулюють вміст біологічно активних амінів – медіаторів запалення, кількість яких зростає з поширенням запального процесу [63,64]. Зниження колагеназної активності плазми можна розцінити як наслідок дії відповідних інгібіторів, спрямованої на гальмування розпаду колагену, якому належить важлива роль у процесах відмежування запального вогнища [62,63,64]. До того ж колаген і колагеноподібні білки є регуляторами активності імунної системи [67,75].

СФА плазми статистично істотно зросла. Рівень ФФА збільшився неістотно, а рівень НФА – статистично істотно. Відповідно зросло співвідношення НФА та ФФА. Це свідчить, що прогресування та поширення ГП надалі супроводжується активуванням фібринолітичної системи.

Такі зміни, на нашу думку, відображують належну реакцію фібринолітичної системи на розвиток запального процесу. Переважне збільшення НФА, чинниками якої є комплекси гепарину [235], можна розцінити як відповідь на зростання активності згортальної системи, що виникає у разі запалення [63,64]. До того ж гепарин є протизапальним чинником, зв'язує біогенні аміни, пригнічує активацію калікреїн-кінінової системи [238], що узгоджується з виявленим зростанням рівня лізису АзАл, яке свідчить про збільшення кількості означених регуляційних речовин. Причинами зростання ФФА могла бути компенсація гіперкоагуляційних змін, активація продукції регуляторів запалення (каліккреїногену, хемоатрактантів тощо) [231,232,234,235]. Не можна, звісно, виключити вплив на ферментаційний фібриноліз продуктів життєдіяльності бактерій, розпаду тканин, але переважне наростання рівня НФА підтверджує регуляційну природу виявлених нами змін.

Через 24 год з часу ініціації ГП рівень лізису АзКз несуттєво збільшився. Рівень лізису АзАл статистично істотно зменшився. Рівень лізису АзКл різко, втричі, зріс.

Така динаміка, загалом, може бути наслідком змін активності різних ланок регуляційних механізмів через триваючий запальний процес, що реалізують свій вплив через протеази. Водночас привертає увагу значне збільшення колагеназної активності плазми. Основними її чинниками є колагенази [230], важливим донатором яких є макрофаги, фіброкласти [63,64]. Отож різке зростання рівня лізису АзКл вказує, з одного боку, на відповідні зміни їхньої функційної активності. З іншого боку, це могло зумовлюватися розпадом поліморфноядерних лейкоцитів, які виконали свою функцію як макрофаги, не зазнали подальшої трансформації і загинули [63]. Надмірна активність колагенази спричиняє пошкодження колагенумісних структур, що сприяє поширенню запального процесу, порушує проникливість судин і низку інших негативних ефектів [63,64].

Зауважимо, що внаслідок прогресування ГП неминуче порушується функціонування органів – продуцентів антипротеолітичних чинників, основним з яких є печінка [84,230,231,239]. Це, зі свого боку, може посилювати патологічні наслідки наростання активності протеаз. Останнє, водночас, збільшує функційне навантаження на означені органи, що створює передумови для виникнення недостатності їхньої функції.

Параметри показників СФА і НФА плазми статистично істотно зросли, а НФА збільшувалася неістотно. Заразомросло співвідношення НФА та ФФА, що вказує на переважне активування неензиматичної ланки фібринолітичної системи. Таке триваюче активування цієї системи є закономірною реакцією на прогресування ГП, що зумовлено регуляційним впливом її компонентів на ланки запального процесу [63,64,231]. Втім відмітимо важливий, на нашу думку, момент, а саме перевагу НФА, середниками якої є комплекси гепарину [235].

Гепарин є важливим протизапальним медіатором. Збільшення його вмісту, насамперед, врівноважує посилення активності згортальної системи, спрямоване на обмеження запалення, що є нормальною реакцією цих ланок гемостазу [63,64]. Гепарин зв'язує біогенні аміни, які у значній кількості утворюються протягом розвитку запального процесу, гальмує адгезію і агрегацію тромбоцитів та продукування антитіл, пригнічує активацію комплементу, перешкоджає утворенню фібрину на інтимі капілярів [63,64,83,233]. Отож наростання його вмісту за умов прогресування запального процесу і невідповідне посилення означених ефектів закладає підґрунтя для порушення функціонування захисних механізмів.

Через 48 год від часу моделювання ГП рівень лізису АзКз продовжував збільшуватися. Рівень лізису АзАл статистично істотно зріс. Натомість колагеназна активність плазми дещо зменшилася.

Такі співвідношення показників протеолітичної активності плазми можна, нібито, трактувати, як прояв функційної активності систем, які регулюють протеоліз. Проте зауважимо, що за умов прогресування запального процесу донаторами протеаз стають не лише фізіологічні осередки, але й зруйновані тканини, бактерії. Водночас зниження кількості колагенази, основним джерелом якої є саме імунно-

компетентні клітини [63], свідчить про зменшення їхньої активності. Слід взяти до уваги також закономірне зниження функційної здатності печінки – основного джерела як протеаз, так і антипротеолітичних чинників [84,230,231,239]. Тому, на нашу думку, виявлені зміни показників слід розцінювати, як наслідок активування патологічних джерел протеолітичних ферментів.

Підтвердженням такого припущення є динаміка параметрів показників фібринолітичної активності. Зокрема, СФА і ФФА плазми майже не змінилися, з тенденцією до збільшення. НФА досить виразно, хоча й статистично неістотно зменшилася. Так само змінилося співвідношення НФА до ФФА.

Для пояснення слід врахувати, що основним чинником ферментаційного фібринолізу є плазмін [231], попередник якого – плазміноген, здебільшого, синтезується в печінці, частково – в інших органах [231,232]. Потужним джерелом плазміногену є також активовані лейкоцити [63,231,233]. Тож невиразне зростання ФФА якраз і є проявом не надто високої активності синтезу в печінці й частково підтверджує думку про зниження активності імунокомпетентних клітин.

Привертає увагу також зниження НФА, що за умов триваючого запального процесу могло бути зумовлено двома основними причинами. З одного боку, це може бути проявом зниження активності згортальної системи внаслідок розвитку коагулопатії споживання [92,93]. З іншого боку, це може бути проявом недостатності механізмів неферментаційного фібринолізу, спричинених попереднім надмірним активуванням, що зазначено нами через 24 год, наслідком чого також є розвиток коагулопатії [92,93].

Загалом, виявлені зміни вказують на розвиток дисбалансу механізмів протеолізу і фібринолізу, що можна пояснити поступовим виснаження їхньої функційної здатності, а також впливом неконтрольованих чинників, джерелом яких є продукти розпаду тканин, бактерій та їхньої життєдіяльності [63,64].

Через 72 год від часу моделювання ГП виявлено статистично істотне наростання рівня всіх ланок протеолізу. Так само зросла сумарна і ферментаційна фібринолітична активність. Водночас НФА знизилася, а співвідношення НФА та ФФА різко зменшилося.

Таке паралельне зростання параметрів показників активності протеаз є проявом необмеженого активування протеолізу. Основною причиною цього можна вважати дію численних гідролаз та ініціаторів протеолітичного каскаду, що володіють властивостями взаємного активування [84,230]. Їхнім джерелом за умов прогресування ГП є зруйновані тканини, мікроорганізми, імунокомпетентні клітини тощо [63,64].

Зменшення НФА, що свідчить про зниження вмісту тромбіну, на тлі різкого зростання ФФА вказує на розвиток ДВЗ-синдрому [92,93], який значно порушує функціонування органів і тканин [63,64], зокрема, печінки та вісцеральної очеревини, які є антипротеїназним бар'єром [84,230,231,239]. На цьому тлі плазмін безперешкодно виходить у тканини, серед іншого в очеревину, що порушує процеси проліферації та сприяє нестримуваному поширенню запального процесу [63,64]. Що більше, плазмін здатен гідролізувати низку факторів згортання [231,240], що посилює коагулопатичні розлади.

Отже, викладене дозволяє підсумувати, що протягом розвитку ГП відбуваються зміни активності механізмів протеолізу і фібринолізу, сутність яких прямо залежить від його фази. На ранніх етапах, впродовж 6-12 год від початку, співвідношення динаміки досліджених показників засвідчують узгоджені контрольовані зміни активності механізмів, спрямовані на регуляцію запального процесу. Через 24 год виявляються ознаки деякої невідповідності, зокрема, надмірного наростання колагеназної і неферментаційної активності плазми. Через 48 год зафіксовані ознаки розвитку дисбалансу механізмів протеолізу і фібринолізу, зумовленого поступовим виснаження їхньої функційної здатності, а також впливом неконтрольованих чинників, джерелом яких є продукти розпаду тканин, бактерій та їхньої життєдіяльності. На завершальному етапі, через 72 год, зазначені прояви неконтрольованого необмеженого активування протеолізу, розвитку ДВЗ-синдрому.

Такі зміни спричиняють порушення функційного стану систем – регуляторів запального процесу (згортальної, калікреїн-кінінової, імунної тощо), заподіюють порушення регенерації. Безпосередній вплив активних ферментів руйнує білкові структури, що спричиняє поширені ураження органів і тканин. Зростає вміст

продуктів протеолізу, які є ендogenousними токсинами [230]. Паралельне зниження спроможності органів детоксикації, зокрема, зумовлене необмеженим протеолізмом, сприяє прогресуванню ендотоксикозу. Сукупний вплив зазначених процесів є однією з складових виникнення синдрому поліорганної дисфункції, який часто визначає наслідки лікування хворих на поширений ГП [11,12,27,48].

Наприкінці зазначимо, що виявлені дані мають не лише теоретичне, але й суто практичне значення, оскільки створюють основу для обґрунтованої медикаментозної корекції за клінічних умов.

3.2 Динаміка активності окисних процесів у крові та антиоксидантної системи за умов експериментального перитоніту

Дослідженням показників стану оксидантно-антиоксидантної системи встановлено (табл. 3.3), що через 6 год від часу моделювання ГП різко ($p < 0,01$), зростає вміст малонового альдегіду (МА) в еритроцитах та виразно ($p < 0,01$), зменшувався рівень окисної модифікації білка (ОМБ) в плазмі. Водночас у плазмі значно ($p < 0,01$), збільшився вміст церулоплазміну (Цп) і суттєво ($p < 0,01$), знизилася кількість сульфгідрильних груп (СГГ).

Таблиця 3.3

Показники редокс-системи у експериментальних тварин протягом розвитку гострого перитоніту

Терміни спостереження	Церулоплазмін (мг/л)	Сульфгідрильні групи (мкмоль/мл)	Малоновий альдегід (мкмоль/л)	Окисна модифікація білка (о.о.г/мл)
До моделювання перитоніту	195,0±2,63	2,75±0,07	13,61±0,08	2,03±0,05
6 год	470,6±4,67**	1,69±0,07**	20,91±0,52**	1,50±0,05**
12 год	628,2±9,09**	3,66±0,09**	23,97±0,46	4,35±0,06**
24 год	350,4±4,79**	1,42±0,04**	21,04±0,35	3,83±0,04**
48 год	190,4±8,19**	0,35±0,02**	18,46±0,75**	0,81±0,07**
72 год	143,4±7,62*	0,26±0,02**	22,38±0,36	2,65±0,04**

Примітка. *- коефіцієнт вірогідності p між прилеглими термінами спостереження $< 0,05$, ** - $< 0,01$ (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Суттєве збільшення вмісту МА свідчить, що виникнення ГП супроводжується питомим активуванням перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [68], що є одним із ключових механізмів перебудови метаболізму за умов запалення [63,64]. На значну інтенсифікацію реакцій пероксидації вказує також виразне зменшення вмісту СГГ, що є наслідком дії глутатіонпероксидази, спрямованої на відновлення пероксиду [77]. Збільшення вмісту Цп є свідченням високої активності антиоксидантної системи (АОС) та критерієм адекватної функції печінки, яка є основним джерелом Цп [76]. Паралельне зниження рівня ОМБ можна пов'язати з активуванням антиоксидантних механізмів і розцінити, як свідчення їхньої ефективності.

Через 12 год від часу моделювання ГП спостерігалось суттєве, здебільшого, статистично істотне зростання параметрів усіх досліджуваних показників, які в цей період були найвищими. Така динаміка показників умісту МА та рівня ОМБ засвідчує максимальну інтенсивність окисних реакцій. На нашу думку, це вказує на розвиток «кисневого вибуху», який є одним з неодмінних атрибутів гострого запального процесу, зокрема, ГП [67]. Різке активування вільнорадикального окиснення вважають наслідком зростання вмісту реакційноздатних форм кисню, який продукують стимульовані фагоцити та ендотеліальні клітини [63,64,67,71].

Заразом високий вміст Цп і СГГ свідчить про адекватну реакцію механізмів АОС, зокрема, на інтенсифікацію синтезу в печінці, та високу активність глутатіонредуктази, яка відновлює окиснені форми глутатіону з утворенням вільних СГГ [76,77]. Усе це разом засвідчує збалансовану діяльність редокс-системи.

Через 24 год від часу моделювання ГП виявлено суттєве, здебільшого, статистично істотне зменшення параметрів усіх показників. Зниження кількості МА та рівня ОМБ вказує на стабілізацію реакцій окиснення, що є закономірним після попереднього вибухоподібного зростання їхньої інтенсивності [67]. Паралельне зменшення вмісту Цп і СГГ свідчить, нібито, про закономірне зниження активності механізмів АОС.

Втім привертають увагу деякі співвідношення параметрів показників. Зокрема, вміст МА, який зменшився статистично неістотно, та рівень ОМБ знизилися, в середньому, в 1,13 рази. Водночас кількість Цп знизилася майже вдвічі, а

СГГ – втричі. Такий зсув вліво співвідношення прооксиданти/антиоксиданти розцінюють, як оксидативний стрес, котрий є наслідком збурення вільнорадикальних реакцій в біологічних системах [241].

Зазначимо також, що низька концентрація СГГ свідчить про високу активність окиснення вільного глутатіону, що є свідченням утворення значної кількості пероксиду водню, яке, своєю чергою, вказує на неповне відновлення молекулярного кисню в редокс-реакціях [71,77]. Низька кількість Цп могла обумовлюватися його участю в реакціях знешкодження вільних радикалів. Проте, не можна виключити гальмування процесів синтезу Цп в печінці. Зокрема, окремі прояви таких змін в цей період ми виявили, досліджуючи протеолітичну активність тканин.

Через 48 год від часу моделювання ГП тривало статистично істотне зменшення параметрів усіх досліджених показників. Проте вміст МА знизився в 1,14 рази, рівень ОМБ – майже в 5 разів, кількість Цп – в 1,84, а СГГ – в 4 рази. Такі співвідношення, загалом, указують на триваючий оксидативний стрес.

Водночас зазначимо, що вміст МА статистично істотно переважав вихідний, концентрація Цп і, особливо, СГГ була меншою за вихідну, рівень ОМБ був також значно нижчий.

Це свідчить, що тлі досить високої активності ПОЛ, на що вказує вміст МА, та значної інтенсивності реакцій окиснення вільного глутатіону, на що вказує кількість СГГ, знижується активність АОС, проявом чого є падіння вмісту Цп. Такі зміни активності механізмів антиоксидантного захисту можуть бути наслідком некомпенсованого оксидативного стресу, який спричиняє порушення реакцій окисного метаболізму. Основною причиною відсутності компенсації означених стресових змін можна назвати прогресування ГП, що сприяє виснаженню функційних можливостей захисних механізмів, порушує функцію органів і систем, зокрема, синтез чинників захисту, прояви чого ми виявляли в цей період, досліджуючи активність реакцій протеолізу і фібринолізу.

Окремо зупинимося на значному, майже втричі за межі вихідних показників, зниженні рівня ОМБ. З одного боку, це свідчить про певні закономірності й відмінності реакцій окиснення білків та ліпідів, вивчення яких виходить за межі

завдань нашого дослідження. З іншого боку, зауважимо, що окисна модифікація, зокрема її інтенсифікація за умов запального процесу, є компонентом його природного регулювання [69,71,75]. Тож не можна виключити, що недостатня активність ОМБ може порушувати реакції біологічної трансформації білків і, відповідно, сприяти поширенню ГП.

Через 72 год від часу моделювання перитоніту суттєве збільшення вмісту МА, статистично істотне зростання рівня ОМБ на тлі триваючого виразного зменшення кількості Цп і ССГ.

Зростання вмісту МА і рівня ОМБ вказує на паралельну інтенсифікацію окиснення ліпідів і білків, що свідчить про збільшення кількості активних форм кисню. Зниження концентрації СГГ свідчить про активування окиснення вільного глутатіону внаслідок наростання кількості гідропероксиду водню та, водночас, про недостатній рівень синтезування глутатіонредуктази і відновлення вільного глутатіону. Зменшення кількості Цп засвідчує його інтенсивне використання у антиоксидантних реакціях на тлі неадекватного синтезування. Тобто, усе це разом є проявом неспроможності АОС [68,77,95,241]. Наслідки таких змін добре відомі. Надмірно високу активність перекисних процесів на тлі недостатності механізмів антиоксидантного захисту вказують серед основних причин порушення функційної здатності органів та систем, поширеної деструкції тканин, що за умов ГП є одним із чинників, що сприяє нестримному прогресуванню запального процесу [80,81,82,79,229].

Підсумовуючи викладене у підрозділі зазначимо, що розвиток ГП супроводжує прогресуюче активування окиснення ліпідів і білків, яке, за нашими даними, через 12 год після ініціації ГП набуває вибухоподібного перебігу. Паралельно синхронно зростає активність механізмів антиоксидантного захисту. Надалі, через 24 і 48 год, спостерігаються ознаки розвитку і прогресування оксидативного стресу, що створює передумови для грубих порушень окисного метаболізму, рівноваги редокс-реакцій з розвитком неспроможності механізмів АОС.

Зазначимо також, що виявлені дані мають не лише теоретичне, але й суто практичне значення, оскільки створюють основу для обґрунтованої медикаментозної корекції за клінічних умов, залежно від фази перебігу перитоніту.

3.3 Комплексне оцінювання механізмів розвитку гострого перитоніту в експерименті

Проведені дослідження дозволили визначити особливості змін активності процесів регуляційних систем протягом розвитку ГП в експерименті. Водночас необхідним є комплексне оцінювання взаємозв'язків між дослідженими процесами. Для цього ми провели кореляційний і дискримінантний аналіз отриманих даних, до яких долучили також дані про вміст молекул середньої маси (МСМ) в плазмі крові, що відображує рівень її токсичності [218].

Передусім зауважимо деякі питомі особливості динаміки рівня МСМ (табл. 3.4). Через 6 год від часу моделювання ГП параметри показника статистично істотно зменшилися, що можна пояснити активуванням захисних механізмів, зокрема, детоксикаційної системи. Через 12 год рівень МСМ статистично істотно зріс, що свідчить про збільшення концентрації у плазмі крові токсичних речовин. Через 24 год параметри показника зросли незначно. Натомість через 48 год рівень МСМ різко збільшився, а відтак зростає, втім, без статистично істотних відмінностей. Виявлена динаміка вказує на певні закономірності розвитку синдрому ендогенної інтоксикації, у становленні якого виразно виокремлюються два часових періоди – 6-24 год і 48-72 год.

Таблиця 3.4

Динаміка рівня молекул середньої маси (у.о.) в плазмі крові експериментальних тварин протягом розвитку перитоніту

Вихідні дані	6 год	12 год	24 год	48 год	72 год
0,20±0,002	0,14±0,001**	0,17±0,004**	0,18±0,004	0,26±0,003**	0,32±0,01

Примітка. ** - коефіцієнт вірогідності p між прилеглими термінами спостереження $< 0,01$ (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Кореляційний аналіз засвідчив питомі закономірності співвідношень отриманих показників. Зокрема (табл. 3.5), через 6 год від часу моделювання ГП показники протеолітичної активності плазми досить тісно і, здебільшого, статистично істотно корелювали з показниками ферментаційної активності плазми, що є закономірним відображенням наявності спільних чинників-регуляторів [84,230,231]. Цілком очікуваною була також пряма тісна статистично істотна кореляція між зростанням показників СФА ті ФФА, що вказує на основний внесок у СФА саме ензиматичних чинників і підтверджує зроблені нами вище висновки (рис. 3.1).

Таблиця 3.5

Кореляційні зв'язки між дослідженими показниками через 6 год від часу моделювання гострого перитоніту в експериментальних тварин

Показник	r	p	Показник
Протеолітична активність плазми за азоказеїном	0,6	>0,05	Неферментаційна фібринолітична активність плазми
Протеолітична активність плазми за азоальбуміном	-0,65	<0,05	Сумарна фібринолітична плазми
Протеолітична активність плазми за азоальбуміном	-0,65	<0,05	Неферментаційна фібринолітична активність плазми
Протеолітична активність плазми за азоколагеном	0,5	>0,05	Ферментаційна фібринолітична активність плазми
Протеолітична активність плазми за азоколагеном	0,81	<0,01	Вміст малонового альдегіду в еритроцитах
Сумарна фібринолітична активність плазми	0,9	<0,01	Ферментаційна фібринолітична активність плазми
Ферментаційна фібринолітична активність плазми	-0,54	>0,05	Вміст сульфгідрильних груп у плазмі
Ферментаційна фібринолітична активність плазми	0,55	>0,05	Вміст малонового альдегіду в еритроцитах
Неферментаційна фібринолітична активність плазми	0,5	>0,05	Вміст малонового альдегіду в еритроцитах
Рівень окисної модифікації білка плазми	0,88	<0,01	Вміст молекул середньої маси в плазмі

Прямо, тісно, статистично істотно корелювали показники активності лізису АзКл і вмісту МА. Останній досить тісно корелював з показниками ФФА. Це відображує зв'язок між протеолітичними реакціями, продукти яких є регуляторами відповіді ефекторних клітин, і генеруванням вільних радикалів цими клітинами,

що спричиняє активування ПОЛ, наслідком якого є виявлене збільшення вмісту МА. Проявом такого зв'язку є також певна кореляція між змінами ферментаційної та неферментаційної активності плазми і вмістом СГГ й МА.

Рівень ОМБ тісно статистично істотно корелював з умістом МСМ, що вказує на роль процесів перекисного окиснення у розвитку ендотоксикозу.

Через 12 год від часу моделювання ГП виявлена статистично істотна, тісна кореляція показників протеолітичної трансформації АзАл, АзКл зі збільшенням вмісту Цп та СГГ (табл. 3.6), що відображує участь протеаз у модифікації і активуванні компонентів АОС.

Таблиця 3.6

Кореляційні зв'язки між дослідженими показниками через 12 год від часу моделювання гострого перитоніту в експериментальних тварин

Показник	r	p	Показник
Протеолітична активність плазми за азоальбуміном	0,75	<0,05	Вміст церулоплазміну в плазмі
Протеолітична активність плазми за азоколагеном	0,7	<0,05	Вміст сульфгідрильних груп у плазмі
Сумарна фібринолітична активність плазми	0,91	<0,01	Ферментаційна фібринолітична активність плазми
Сумарна фібринолітична активність плазми	0,51	>0,05	Вміст сульфгідрильних груп у плазмі
Ферментаційна фібринолітична активність плазми	0,81	<0,01	Вміст малонового альдегіду в еритроцитах
Ферментаційна фібринолітична активність плазми	-0,67	<0,05	Вміст молекул середньої маси в плазмі
Неферментаційна фібринолітична активність плазми	0,55	>0,05	Вміст церулоплазміну в плазмі
Неферментаційна фібринолітична активність плазми	0,5	>0,05	Вміст малонового альдегіду в еритроцитах
Вміст малонового альдегіду в еритроцитах	0,62	>0,05	Вміст сульфгідрильних груп у плазмі
Вміст малонового альдегіду в еритроцитах	0,53	>0,05	Вміст церулоплазміну в плазмі
Вміст малонового альдегіду в еритроцитах	0,71	<0,05	Рівень окисної модифікації білка плазми
Рівень окисної модифікації білка плазми	0,61	>0,05	Вміст сульфгідрильних груп у плазмі

Зростання СФА закономірно статистично істотно корелювало зі збільшенням ФФА.

Показники активності різних ланок фібринолізу очікувано корелювали з показниками вмісту чинників редокс-системи. Це зумовлено участю фібринолітичних ферментів, комплексів гепарину, тромбіну в регуляції запалення, зокрема, в активуванні ефекторних та ендотеліальних клітин, модифікації ферментів АОС [63,65,230,231].

Зростання показників активності пероксидації ліпідів і білків, здебільшого, тісно і статистично істотно корелювало зі збільшенням вмісту Цп та СГГ, що свідчить про адекватну реакцію механізмів АОС у відповідь на розвиток «кисневого вибуху», ознаки якого зауважені нами в цей період спостереження.

Через 24 год від часу моделювання ГП виявлена пряма, тісна, статистично істотна кореляція між зростанням показників активності лізису АзКз і рівня МСМ (табл. 3.7). Це свідчить, що продукти протеолітичної деградації високомолекулярних білків сприяють збільшенню токсичності плазми.

Таблиця 3.7

Кореляційні зв'язки між дослідженими показниками через 24 год від часу моделювання гострого перитоніту в експериментальних тварин

Показник	r	p	Показник
Протеолітична активність плазми за азоказеїном	0,76	<0,05	Вміст молекул середньої маси в плазмі
Протеолітична активність плазми за азоальбуміном	0,64	>0,05	Рівень окисної модифікації білка плазми
Протеолітична активність плазми за азоколагеном	-0,71	<0,05	Рівень окисної модифікації білка плазми
Сумарна фібринолітична активність плазми	0,54	>0,05	Ферментаційна фібринолітична активність плазми
Сумарна фібринолітична активність плазми	0,84	<0,01	Неферментаційна фібринолітична активність плазми
Вміст малонового альдегіду в еритроцитах	0,64	>0,05	Вміст церулоплазміну в плазмі
Рівень окисної модифікації білка плазми	0,5	>0,05	Вміст церулоплазміну в плазмі

Зниження показників активності лізису АзАл прямо корелювало зі зменшенням рівня ОМБ, який, натомість, тісно, зворотно, статистично істотно корелював зі збільшення показників активності лізису АзКл. З одного боку, це свідчить про участь протеолітичної системи, поряд з оксидантною, у процесах біологічної трансформації білків. З іншого боку, не можна виключити, що певні зміни структури білків плазми, зокрема, імунних чинників (імуноглобуліни, компоненти комплементу, опсоніни тощо) [63,64], можуть створювати підґрунтя для порушень імунної відповіді.

Ступінь кореляції між СФА і ФФА плазми зменшувався, а зв'язок був неістотним. Натомість зростання показників СФА прямо, тісно, статистично істотно корелювало з таким показників НФА, які в цей період сягали найвищих значень, що збігається з висновками, зробленими нами в попередньому підрозділі.

Зменшення показників активності перекисних реакцій закономірно корелювало з таким показників вмісту Цп.

Через 48 год від часу моделювання ГП виявлений тісний, статистично істотний кореляційний зв'язок між зростанням активності лізису АзКз і зменшенням рівня ОМБ (табл. 3.8). Це, на нашу думку, є продовженням тенденцій, виявлених нами в попередній період спостереження, що, з огляду на прогресування перитоніту, можна розцінити, як негативний взаємний вплив чинників протеолітичних і окисно-відновних реакцій.

Привертає увагу, що в цей період з'явилася помірна кореляція між зростанням показників активності лізису АзАл і збільшенням СФА й ФФА. Водночас кореляції між показниками СФА і НФА, як у попередні терміни, не було. Натомість виявлена пряма, тісна, статистично істотна кореляція між зростанням СФА і зменшенням НФА. Це свідчить, що внесок у процеси ферментаційного фібринолізу окрім його основного чинника – плазміну, роблять інші ензими, серед яких продукти розпаду тканин, бактеріальних клітин тощо, кількість яких зростає з поширенням ГП, поглибленням деструктивних процесів [89,90]. Не виключено, що виявлене в цей період зниження НФА зумовлювалося, зокрема, руйнуванням комплексів гепарину патологічними середниками. Певним підтвердженням цієї думки

є тісна, зворотна кореляція між показниками НФА і вмісту МСМ, який суттєво зростає.

Таблиця 3.8

Кореляційні зв'язки між дослідженими показниками через 48 год від часу моделювання гострого перитоніту в експериментальних тварин

Показник	r	p	Показник
Протеолітична активність плазми за азоказеїном	0,65	<0,05	Рівень окисної модифікації білка плазми
Протеолітична активність плазми за азоальбуміном	0,51	>0,05	Сумарна фібринолітична активність плазми
Протеолітична активність плазми за азоальбуміном	0,56	>0,05	Ферментаційна фібринолітична активність плазми
Сумарна фібринолітична активність плазми	0,83	<0,01	Неферментаційна фібринолітична активність плазми
Сумарна фібринолітична активність плазми	0,74	<0,05	Вміст сульфгідрильних груп у плазмі
Сумарна фібринолітична активність плазми	-0,75	<0,05	Вміст молекул середньої маси в плазмі
Неферментаційна фібринолітична активність плазми	-0,74	<0,05	Вміст молекул середньої маси в плазмі
Вміст сульфгідрильних груп у плазмі	0,66	<0,05	Вміст молекул середньої маси в плазмі

Зростання показників СФА тісно, статистично істотно корелювало зі зменшенням показників умісту СГГ і збільшенням – МСМ. Це, з одного боку, свідчить про внесок продуктів протеолізу в збільшення токсичності плазми крові. З іншого боку, не виключено, що зменшення вмісту СГГ, окрім виснаження антиоксидантних механізмів, могло відбуватися через руйнування чинників циклу глутатіону під впливом протеаз.

Окрім того, зниження показників вмісту СГГ досить тісно і статистично істотно корелювало зі збільшенням рівня МСМ. Це, на нашу думку, свідчить про внесок продуктів пероксидації, кількість яких зростає через низьку активність АОС, у зростання токсичності плазми і, відповідно, у поглиблення ендотоксикозу.

Через 72 год від часу моделювання ГП зазначена пряма, хоча й неістотна, кореляція між зростанням показників активності лізису АзКз, АзАл і зниженням показників вмісту Цп і СГГ (табл. 3.9). Це свідчить, що зменшення вмісту антиок-

сидантних чинників, окрім недостатності АОС, може спричинятися їхнім розпадом внаслідок прямої дії протеаз.

Виявлене в цей період збільшення ФФА прямо, статистично істотно корелювало з наростанням рівня ОМБ. Це, на нашу думку, відображує тісний зв'язок між процесами протеолітичної і окисної трансформації білків, зумовлений наявністю спільних активаторів, серед яких, зокрема, виділяють продукти життєдіяльності мікроорганізмів, розпаду тканин тощо на тлі зниження, що більше, виснаження функційної здатності антипротеолітичних і антиоксидантних механізмів.

Привертає увагу також те, що в цей період значно знизилася число кореляційних зв'язків між дослідженими показниками. Це, на нашу думку, може свідчити про дезінтеграцію окремих ланок регуляційних механізмів.

Таблиця 3.9

Кореляційні зв'язки між дослідженими показниками через 72 год від часу моделювання гострого перитоніту в експериментальних тварин

Показник	r	p	Показник
Протеолітична активність плазми за азоказеїном	0,59	>0,05	Вміст церулоплазміну в плазмі
Протеолітична активність плазми за азоальбуміном	0,59	>0,05	Вміст сульфгідрильних груп у плазмі
Ферментаційна фібринолітична активність плазми	0,68	<0,05	Рівень окисної модифікації білка плазми

Отже, проведений аналіз дозволяє узагальнити, що протягом розвитку гострого перитоніту змінюється активність різних механізмів регуляції запалення. Попри це відбуваються зміни їхніх взаємних зв'язків. Водночас не можна не зауважити, що в окремі часові проміжки розвитку ГП спостерігаються певні спільні закономірності й ознаки, наочним проявом яких є, зокрема, динаміка рівня МСМ. Це є проявом відомої стадійності розвитку ГП. Втім зауважимо, що однотайності думок щодо кількості стадій перитоніту донині немає. Автори, здебільшого, розрізняють дві або три стадії [13,19,60,110,111,112,113].

Для вивчення цього питання ми провели дискримінантний аналіз лабораторних показників, що дозволяє визначити наявність чи відсутність відмінностей проявів за величинами множинних ознак [227,228]. Як класифікаційний фактор,

ми обрали час, що минув з моменту ініціації перитоніту. Це зумовлено тим, що всі автори сходяться в тому, що зміни стадій перитоніту прямо залежать від тривалості його розвитку [19,60,110,111,112,113].

Аналіз коефіцієнтів дискримінантних функцій (табл. 3.10) засвідчив, що кореляційні коефіцієнти між розрахованими значеннями дискримінантних функцій і реальною належністю показників до певного часу спостереження є дуже високими. Тест, проведений за допомогою критеріїв Лямбда Вілкса і χ^2 , вказує, що 5 функцій із значеннями p менше, ніж 0,05, є статистично значущими на 95% довірчому рівні. Це свідчить, що співвідношення лабораторних показників в кожен з часових проміжків істотно відрізняються.

Таблиця 3.10

Аналіз коефіцієнтів дискримінантної функції за результатами дискримінантного аналізу часових відмінностей досліджених лабораторних показників у експериментальних тварин

Дискримінантна функція	Власні значення	Відносний %	Канонічна кореляція	Лямбда Вілкса	χ^2	p
1	204,308	67,23	0,99756	9,9063E-8	814,439	0,000
2	54,4422	17,91	0,99094	0,000020338	545,551	0,000
3	36,0549	11,86	0,98641	0,00112761	342,776	0,000
4	7,17289	2,36	0,93683	0,0417834	160,350	0,000
5	1,92834	0,63	0,81149	0,341491	54,2589	0,000

Заразом розподіл значень дискримінантних функцій та розташування центрів на графіку дискримінантних функцій (рис. 3.2), збудованому за результатами аналізу, відрізнялися з певними закономірностями. Привертає увагу, що розташування центрів, відповідних 6, 12 та 24 годинам виразно відрізнялося від таких, відповідних 48 і 72 годинам. Це відмінності відображують, на нашу думку, наявність певних періодів – 6-24 год і 48-72 год, які об'єднані спільними закономірностями змін досліджених показників, котрі зумовленими відмінностями функційної активності регуляційних механізмів протягом розвитку ГП. Зауважимо, що наочним прикладом відмінностей означених часових періодів є також представлена на початку підрозділу динаміка показників рівня МСМ в плазмі (табл. 3.4), котра вказує на закономірності розвитку синдрому ендогенної інтоксикації.

Водночас саме тяжкість інтоксикації вважають головним критерієм наявності певних стадій ГП [13,47, 99,110].

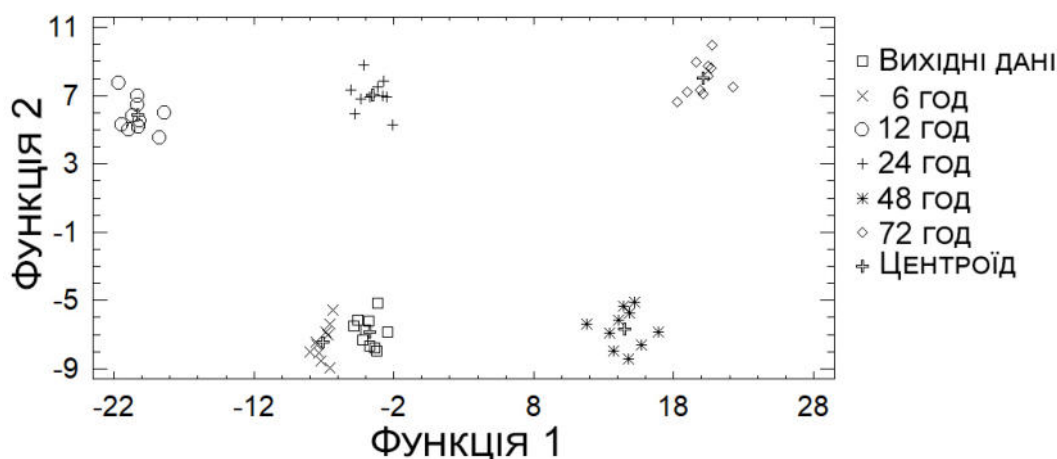


Рис. 3.2 Графік дискримінантних функцій за результатами аналізу часових відмінностей досліджених лабораторних показників у експериментальних тварин

Тому ми провели дискримінантний аналіз досліджених лабораторних показників, у якому класифікаційним фактором слугували наступні періоди спостереження: вихідні дані, 6-24 год і 48-72 год. Аналіз коефіцієнтів дискримінантної функції (табл. 3.11) засвідчив, що кореляційні коефіцієнти між розрахованими значеннями дискримінантних функцій і реальною належністю показників до певного періоду часу є дуже високими. Величини критеріїв Лямбда Вілкса і χ^2 , вказують, що 2 функції із значеннями p менше, ніж 0,05, є статистично значущими на 95% довірчому рівні. Це свідчить, що співвідношення лабораторних показників у кожен з виокремлених періодів спостереження істотно відрізняються.

Таблиця 3.11

Аналіз коефіцієнтів дискримінантної функції за результатами дискримінантного аналізу відмінностей досліджених лабораторних показників у експериментальних тварин у різні періоди спостереження

Дискримінантна функція	Власні значення	Відносний %	Канонічна кореляція	Лямбда Вілкса	χ^2	p
1	34,2449	56,28	0,98571	0,0010277	357,7809	0,000
2	26,6073	43,72	0,98172	0,0362223	172,5402	0,000

Отримані в результаті аналізу значення коефіцієнтів дискримінантних функцій (табл. 3.12) дозволили побудувати графік (рис. 3.3). Розподіл значень дискримінантних функцій та розташування центроїдів, відповідних вихідним даним, періоду 6-24 год і періоду 48-72 год чітко відрізняється. Це свідчить, що в розвитку ГП можна виділити дві стадії, поєднані спільними комплексними закономірностями змін лабораторних показників, які вказують на відмінності функційної активності досліджених регуляційних механізмів протягом розвитку ГП.

Таблиця 3.12

Коефіцієнти дискримінантних функцій за результатами дискримінантного аналізу відмінностей досліджених лабораторних показників у експериментальних тварин у різні періоди спостереження

Показник	Стандартизовані коефіцієнти		Нестандартизовані коефіцієнти	
	1	2	1	2
Протеолітична активність плазми за азоальбуміном	-0,36062	-1,36752	-7,82166	-29,6609
Протеолітична активність плазми за азоказеїном	-0,214044	0,394762	-3,86364	7,12571
Протеолітична активність плазми за азоколагеном	0,191398	0,207203	12,0573	13,0529
Сумарна фібринолітична активність плазми	0,42007	0,326937	17,408	13,5485
Неферментаційна фібринолітична активність плазми	-0,452793	-0,771449	-36,2401	-61,7444
Ферментаційна фібринолітична активність плазми	-0,327514	-0,238891	-22,1121	-16,1287
Вміст церулоплазмину в плазмі	2,0621	-1,34197	0,0239494	-0,0155857
Вміст сульфгідрильних груп в плазмі	-2,3721	1,87195	-3,17781	2,50778
Вміст малонового альдегіду в еритроцитах	0,212075	-0,40098	0,100178	-0,189412
Рівень окисної модифікації білків плазми	1,88532	0,69344	1,77125	0,651486
Рівень молекул середньої маси в плазмі	-1,22026	-0,377032	-51,5145	-15,9168
Константа			7,39509	17,6232

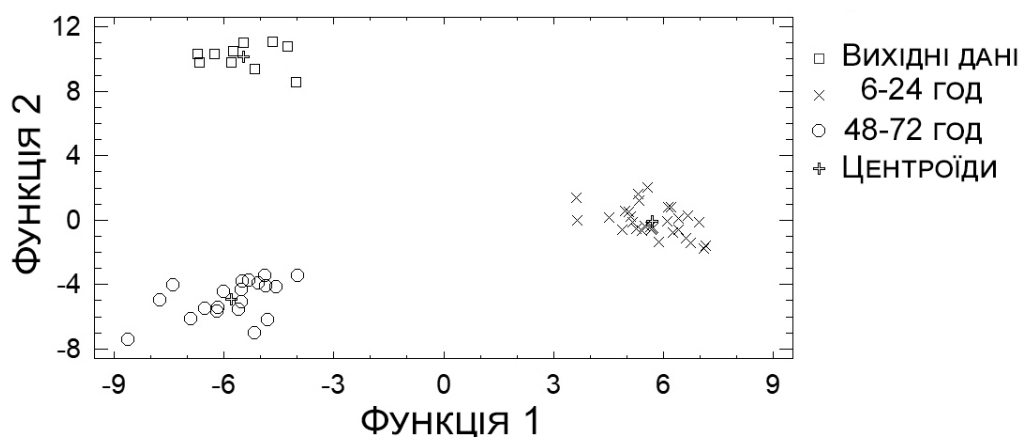


Рис. 3.3 Графік дискримінантних функцій за результатами дискримінантного аналізу відмінностей досліджених лабораторних показників у експериментальних тварин у різні періоди спостереження

Наприкінці зауважимо, що дослідження питання стадійності ГП має не лише суто наукове, але й важливе практичне значення. Зокрема, проведене нами дослідження ланок патогенезу ГП дозволяє пропонувати певні рекомендації з медикаментозної корекції. Водночас зрозуміло, прямо екстраполювати дані, отримані в експерименті в різні часові проміжки, на клінічну ситуацію не можна. Втім обґрунтоване виокремлення певних стадій дає право на застосування певних необхідних медикаментозних заходів у хворих на ГП у відповідну стадію його розвитку.

3.4 Комплексне оцінювання морфологічних змін внутрішніх органів впродовж розвитку гострого перитоніту в експерименті

Результати проведених досліджень засвідчили наявність двох стадій ГП, поєднаних спільними комплексними закономірностями змін лабораторних показників. Водночас зрозуміло, що засновувати такі висновки винятково на оцінюванні окремих, хоча й важливих, ланок патогенезу не зовсім коректно. Окрім того, визначальним критерієм є, безумовно, не самі зміни активності певних механізмів, а наслідки впливу таких змін на стан різних органів, що найдостовірніше можна вивчити за допомогою гістологічних досліджень. Для цього нами проведені морфологічні дослідження стану тонкої кишки, печінки, нирок, селезінки, легень про-

тягом розвитку ГП. Препарати забарвлювали гематоксилін-еозином і бромфеноловим синім за Mikel Salvo з наступним визначенням R/V коефіцієнта, який показує співвідношення кислих і основних білків, а зростання величини показника понад 1 вказує на переважання кислих білків [224].

Гістологічна картина органів, забраних у інтактних тварин, наведена на рисунках Б.1-Б.6, засвідчила відсутність патологічних змін. Величина коефіцієнта R/V у прилеглих до очеревини м'язах становила $1,00 \pm 0,03$ (рис. Б.7), у тканинах печінки – $1,18 \pm 0,07$ (рис. Б.8), нирок – $1,19 \pm 0,03$ (рис. Б.9), селезінки – $1,01 \pm 0,05$ (рис. Б.10), легень – $0,98 \pm 0,06$ (рис. Б.11).

Через 6 год від часу моделювання ГП виявлено, що мезотелій очеревини тонкої кишки (рис. 3.4) місцями злущений, з вогнищами дрібної деструкції, очеревина інфільтрована поліморфноядерними лейкоцитами. Структура гангліїв не порушена. Інтенсивність окиснення білків у прилеглих до очеревини м'язах різко зросла (рис. 3.5), показники коефіцієнта R/V статистично істотно збільшилися до $2,04 \pm 0,07$ ($p < 0,01$). Суттєвих змін тканин печінки (рис. 3.6) не виявлено, незначно зросла інтенсивність окиснення білків (рис. 3.7), показники коефіцієнта R/V становили $1,20 \pm 0,07$. Так само не змінювалася структура нирок (рис. 3.8), де інтенсивність окиснення білків майже не змінилася (рис. 3.9). Показники коефіцієнта R/V становили $1,14 \pm 0,03$. У тканинах селезінки (рис. 3.10) зауважили зростання питомого об'єму білої пульпи, який становив 58%, що свідчить про активування імунних механізмів [245]. Рівень окиснення білків (рис. 3.11) значно не змінився, показники коефіцієнта R/V становили $1,08 \pm 0,09$. Не було значних змін і в легенях (рис. 3.12). Активність окиснення білків (рис. 3.13) зросла несуттєво, а показники коефіцієнта R/V становили $1,01 \pm 0,002$.

Зауважимо, що в цей період рівень окисної модифікації білків плазми дещо знижувався. Отож виявлене значне збільшення вмісту кислих білків у очеревині можна розцінити, як наслідок місцевого впливу різних чинників, зокрема, продуктів життєдіяльності мікроорганізмів, і достатньої бар'єрної функції очеревини.

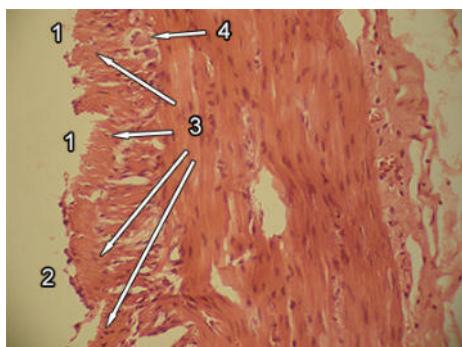


Рис. 3.4 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – злушення мезотелію, 2 – дрібновогнищева деструкція мезотелію, 3 – інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами, 4 – ганглії

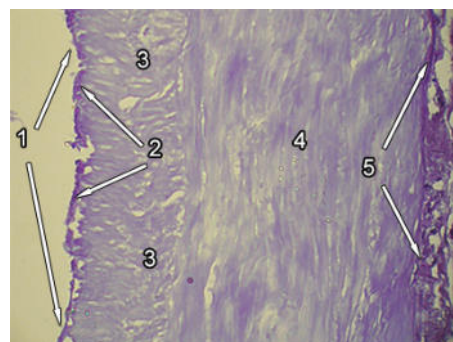


Рис. 3.5 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережений мезотелій, 2 – субмезотеліальний шар, 3 – м'язовий шар, 4 – підслизовий шар

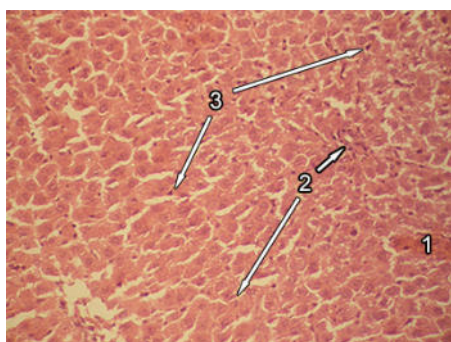


Рис. 3.6 Гістологічний препарат печінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – ендотеліоцити, 3 – клітини Купфера

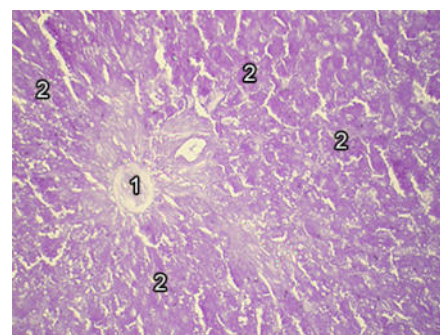


Рис. 3.7 Гістологічний препарат печінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – гепатоцити

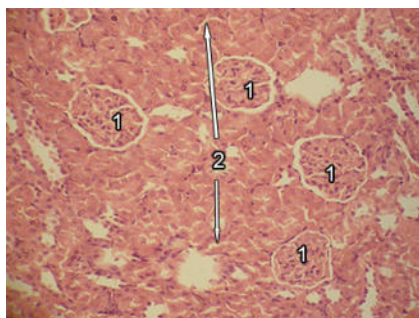


Рис. 3.8 Гістологічний препарат нирки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

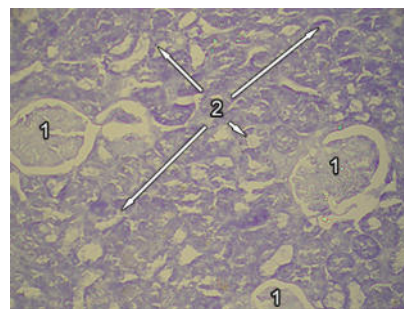


Рис. 3.9 Гістологічний препарат нирки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

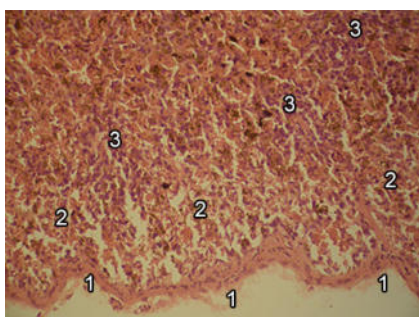


Рис. 3.10 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – капсула, 2 – червона пульпа, 3 – біла пульпа

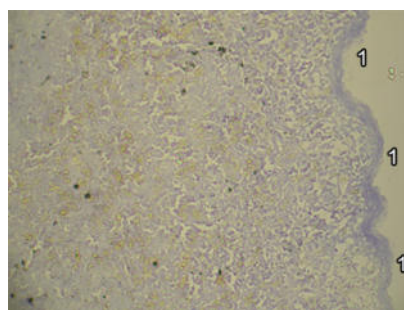


Рис. 3.11 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – капсула

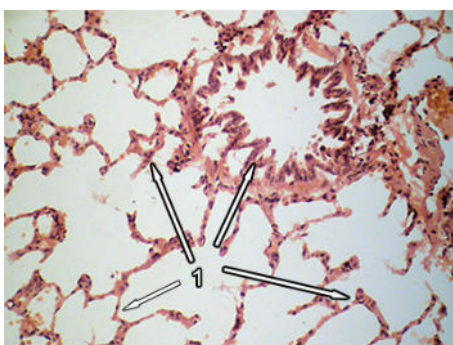


Рис. 3.12 Гістологічний препарат легені, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – бронхоальвеолярні перегородки

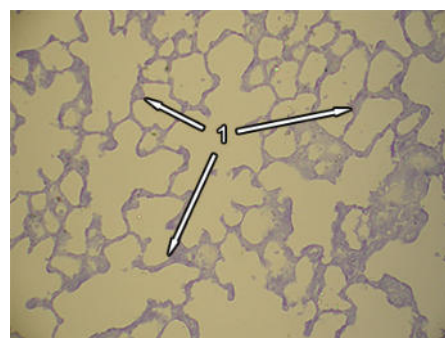


Рис. 3.13 Гістологічний препарат легені, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 6 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – альвеоцити, альвеолярні макрофаги

Через 12 год від часу моделювання ГП у тканинах стінок тонкої кишки спостерігали набряк та інфільтрацію очеревини поліморфноядерними лейкоцитами (рис. 3.14), наявність еритроцитів, відшарування мезотелію. Водночас виявили ділянки деструкції мезотелію (рис. 3.15), в проекції яких зауважили каріопікноз і каріолізіс у нервових клітинах гангліїв, що свідчить про розвиток некробіотичних процесів [62,66], які закладають передумови для порушень скоротливості кишкових м'язів і розвитку паралічу кишок. Водночас інтенсивність окиснення білків дещо зменшувалася (рис. 3.16), показники коефіцієнта R/V знизилися до $1,86 \pm 0,13$ ($p < 0,05$).

Суттєвих змін тканин печінки (рис. 3.17) не виявлено, незначно зросла інтенсивність окиснення білків (рис. 3.18), показники коефіцієнта R/V становили $1,22 \pm 0,04$. Не змінювалася також структура нирок (рис. 3.19), де інтенсивність окиснення білків майже не змінилася (рис. 3.20). Показники коефіцієнта R/V становили $1,15 \pm 0,05$.

У тканинах селезінки (рис. 3.21) тривало зростання питомого об'єму білої пульпи, який становив 60%. Водночас виявлено потовщення і набряк капсули, інфільтрацію поліморфноядерними лейкоцитами (рис. 3.22). Рівень окиснення білків (рис. 3.23) збільшився, а показники коефіцієнта R/V статистично істотно зросли до $1,78 \pm 0,25$ ($p < 0,05$).

У легенях в цей період якихось змін не виявили (рис. 3.24). Активність окиснення білків (рис. 3.25) зросла несуттєво, а показники коефіцієнта R/V становили $1,14 \pm 0,04$.

Зауважимо, що через 12 год ми спостерігали прояви «кисневого вибуху» на тлі високих показників активності антиоксидантних механізмів, впливом яких можна пояснити стабільність процесів окиснення білків у досліджених органах, а їх суттєва інтенсифікація у тканинах селезінки зумовлена, вочевидь, значними запальними змінами.

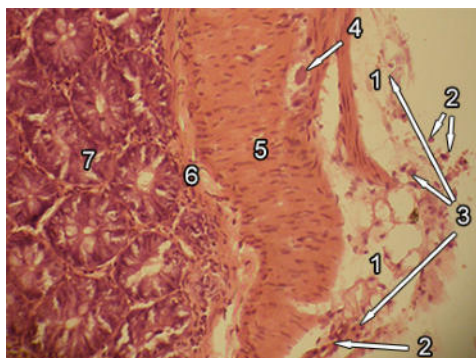


Рис. 3.14 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – мезотелій, 2 – еритроцити, 3 – поліморфонядерні лейкоцити, 4 – ганглій, 5 – м'язовий шар, 6 – підслизовий шар, 7 – слизовий шар

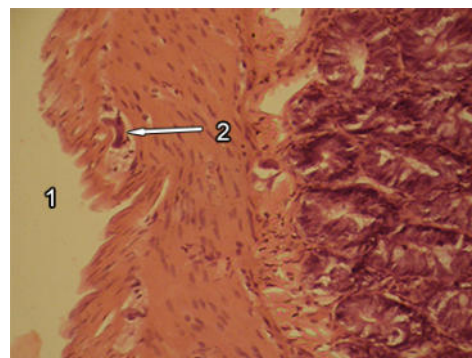


Рис. 3.15 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – деструкція мезотелію, 2 – ганглій

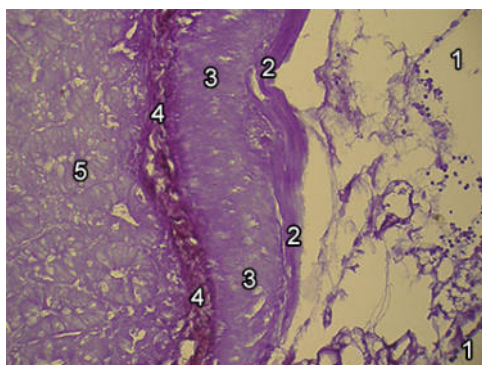


Рис. 3.16 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережений мезотелій, 2 – субмезотеліальний шар, 3 – м'язовий шар, 4 – підслизовий шар, 5 – слизовий шар

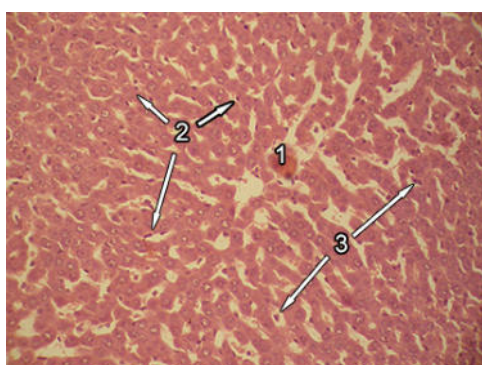


Рис. 3.17 Гістологічний препарат печінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – ендотеліоцити, 3 – клітини Купфера

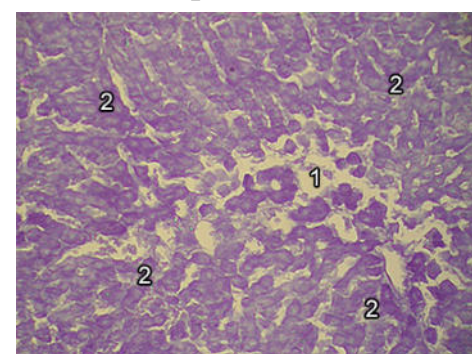


Рис. 3.18 Гістологічний препарат печінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – гепатоцити

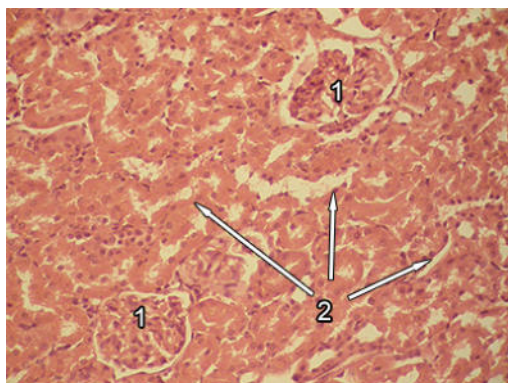


Рис. 3.19 Гістологічний препарат нирки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

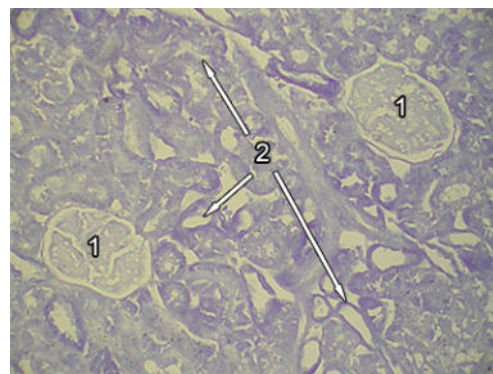


Рис. 3.20 Гістологічний препарат нирки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

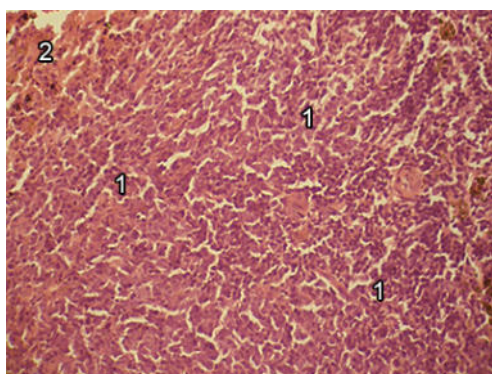


Рис. 3.21 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – червона пульпа, 2 – біла пульпа

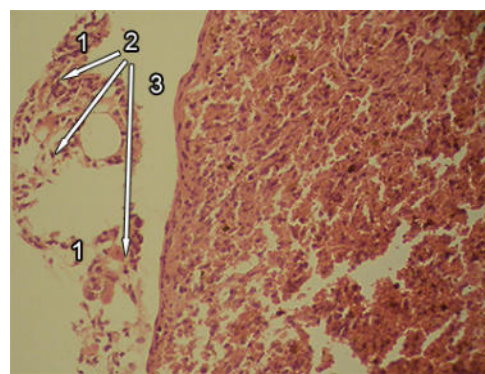


Рис. 3.22 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – капсула, 2 – поліморфноядерні лейкоцити, 3 – відшарування капсули

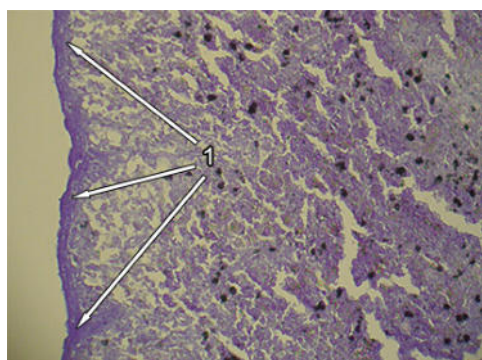


Рис. 3.23 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережена капсула

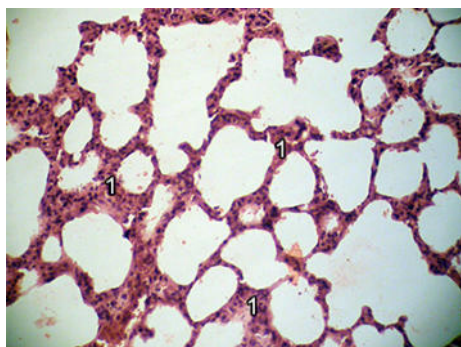


Рис. 3.24 Гістологічний препарат легені, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – бронхоальвеолярні перегородки

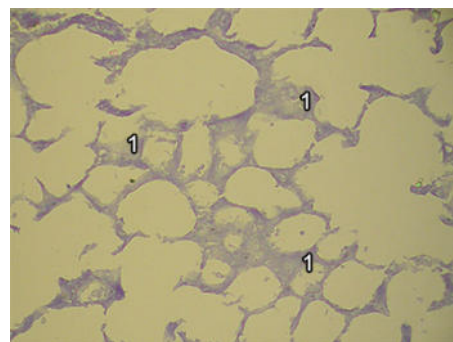


Рис. 3.25 Гістологічний препарат легені, забарвлення за Mikel Salvo, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – альвеоцити, альвеолярні макрофаги

Через 24 год від часу моделювання ГП у тканинах стінок тонкої кишки продовжували спостерігати набряк та інфільтрацію очеревини поліморфноядерними лейкоцитами, а також помірний набряк м'язового шару (рис. 3.26). Виявили також ділянки деструкції мезотелію (рис. 3.27), в проекції яких зауважили каріопікноз і каріолізіс у нервових клітинах гангліїв. Заразом у гангліях, що розташовані у підслизовому шарі ознак некробіозу не виявили (рис. 3.28). Кількість кислих білків майже не змінилася (рис. 3.29), показники коефіцієнта R/V становили $1,78 \pm 0,27$.

Значні структурні зміни тканин печінки (рис. 3.30) ми не виявили, втім зазначили розширення простору Діссе, що вказує на розвиток набряку [242]. Зауважимо, що збільшення розмірів простору Діссе може завдавати пошкоджень гепатоцитів [242]. Привертає увагу, що досліджуючи показники активності протеолітичних і окисно-відновних реакцій, в цей період спостереження ми виявили перші ознаки гальмування процесів синтезу антиоксидантних і антипротеолітичних чинників у печінці. Тож сукупна оцінка біохімічних і морфологічних критеріїв вказує на наявність ураження гепатоцитів, які є продуцентами означених чинників [84,230,231,239]. Водночас інтенсивність окиснення білків (рис. 3.31) значно не змінилася, показники коефіцієнта R/V становили $1,15 \pm 0,13$.

Структура нирок не змінилася (рис. 3.32), втім, інтенсивність окиснення білків зросла (рис. 3.33). Показники коефіцієнта R/B збільшилися до $1,48 \pm 0,21$.

У тканинах селезінки спостерігали як ділянки повної деструкції капсули (рис. 3.34), так і зони, де капсула залишалася збереженою (рис. 3.35). Питомий об'єм білої пульпи зостав (рис. 3.36), і становив 64%. Рівень окиснення білків (рис. 3.37) майже не змінився, а показники коефіцієнта R/B становили $1,72 \pm 0,17$.

Суттєві зміни відбулися у тканинах легень, де ми виявили великовогнищеві зміни, значне повнокров'я стінок альвеол і респіраторних бронхіол, їх потовщення, набряк, крововиливи, а також появу великої кількості сидерофагів (рис. 3.38). Кількість кислих білків суттєво не змінилася (рис. 3.39), як і показники коефіцієнта R/B, які становили $1,15 \pm 0,37$.

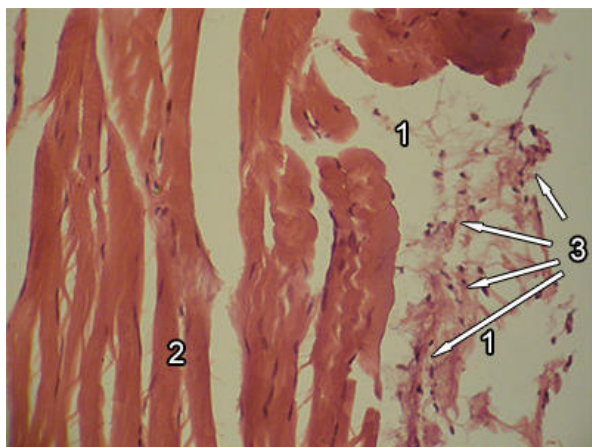


Рис. 3.26 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 24 год (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – очеревина, 2 – м'язи, 3 – поліморфноядерні лейкоцити

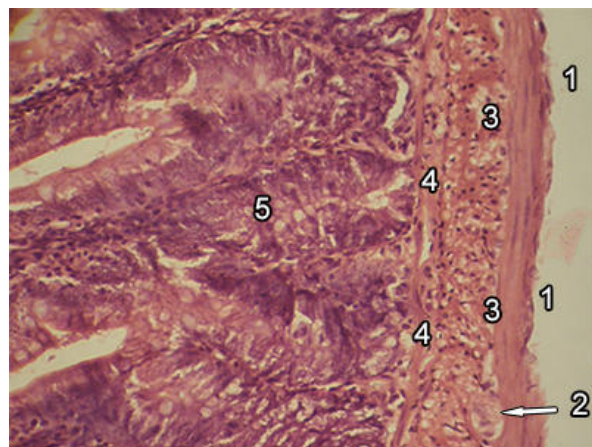


Рис. 3.27 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 24 год (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – деструкція мезотелію, 2 – ганглії, 3 – м'язовий шар, 4 – підслизовий шар, 5 – слизовий шар

З огляду на морфологічні зміни у гангліях, які вказували на розвиток паралітичних змін тонкої кишки, та розширення кишкових петель, зауважені нами у всіх тварин в цей період протягом експерименту, слід вважати, що однією з причин таких пошкоджень легень є паралітична кишкова непрохідність, внаслідок

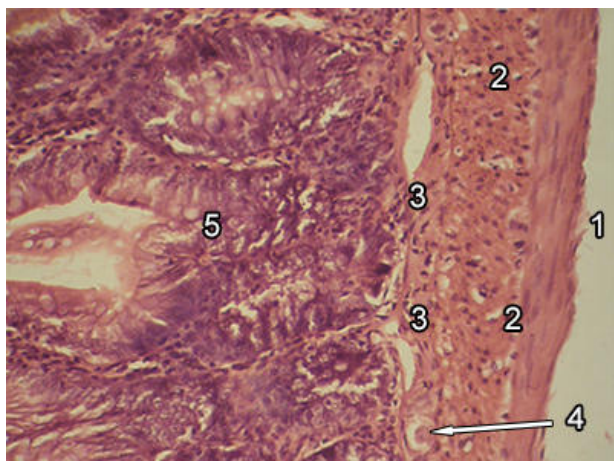


Рис. 3.28 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – деструкція мезотелію, 2 – м'язовий шар, 3 – підслизовий шар, 4 – ганглії, 5 – слизовий шар

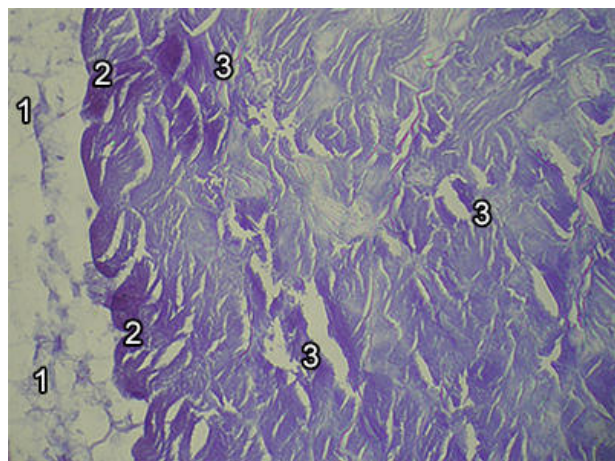


Рис. 3.29 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережений мезотелій, 2 – субмезотеліальний шар, 3 – м'язовий шар

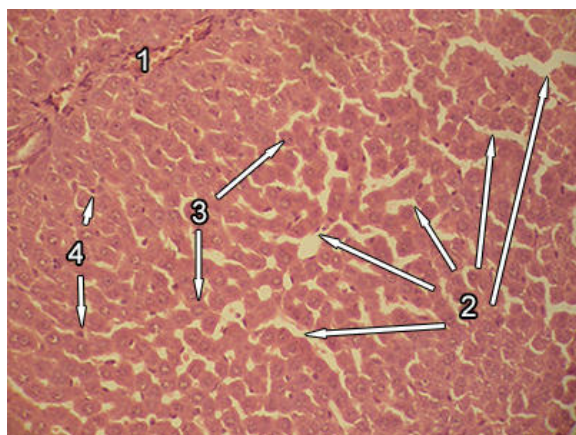


Рис. 3.30 Гістологічний препарат печінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – простори Діссе, 3 – ендотеліоцити, 4 – клітини Купфера

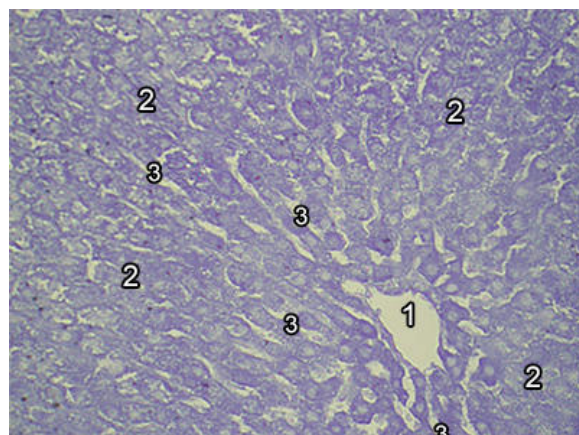


Рис. 3.31 Гістологічний препарат печінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – гепатоцити, 3 – простори Діссе

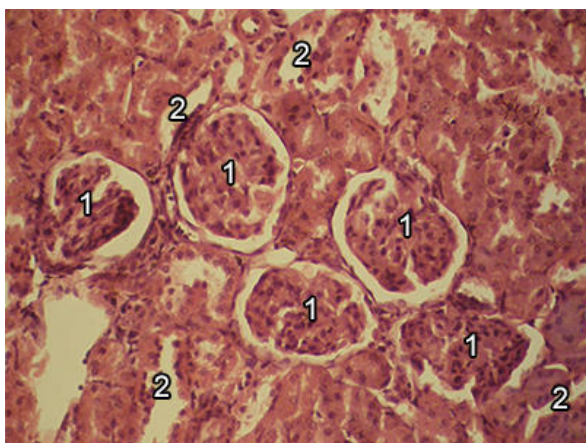


Рис. 3.32 Гістологічний препарат нирки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

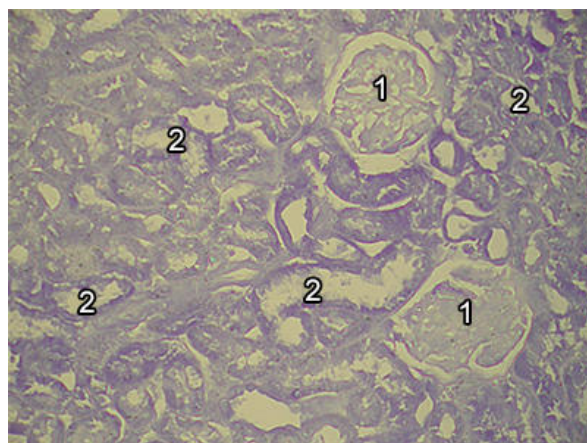


Рис. 3.33 Гістологічний препарат нирки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

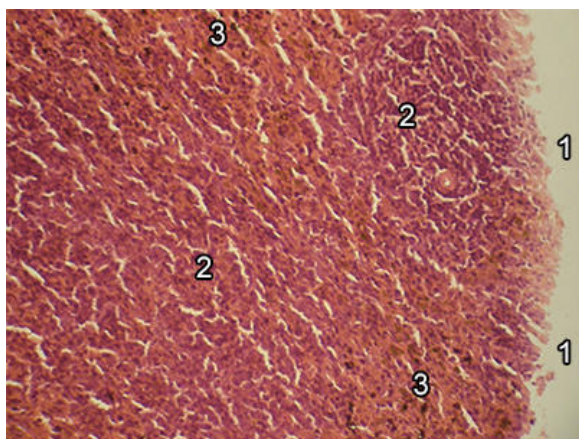


Рис. 3.34 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – повна деструкція капсули, 2 – біла пульпа, 3 – червона пульпа

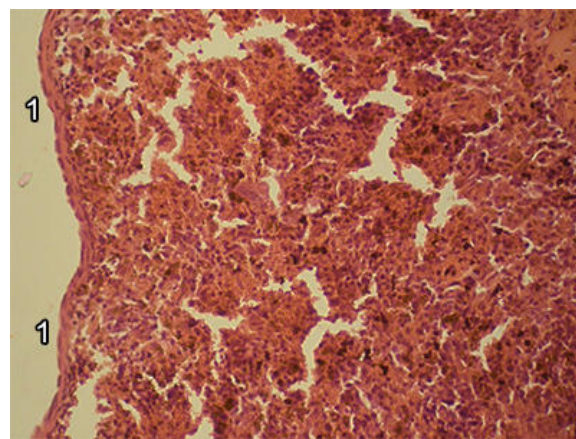


Рис. 3.35 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 12 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережена капсула

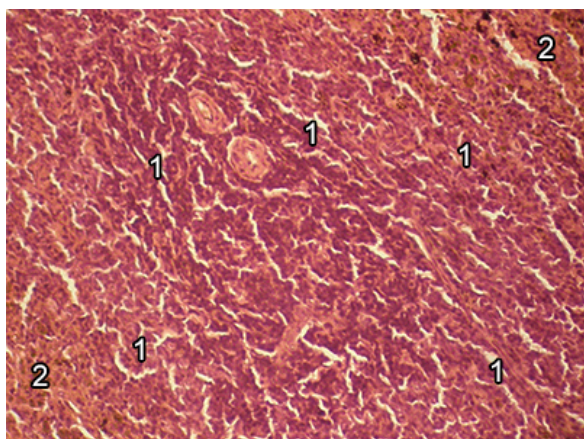


Рис. 3.36 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – капсула, 2 – червона пульпа, 3 – біла пульпа

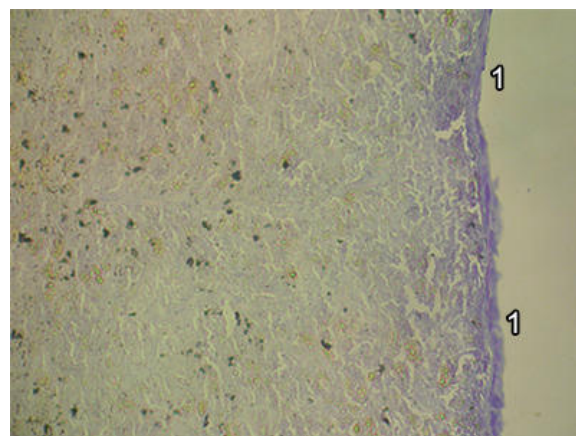


Рис. 3.37 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережена капсула

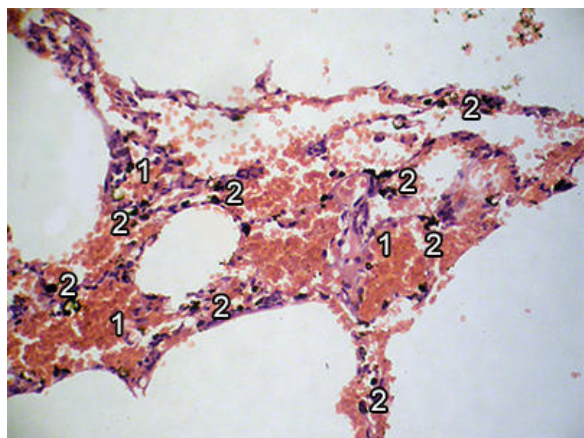


Рис. 3.38 Гістологічний препарат легені, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – стінки альвеол і бронхоальвеолярні перегородки, 2 – сидерофаги

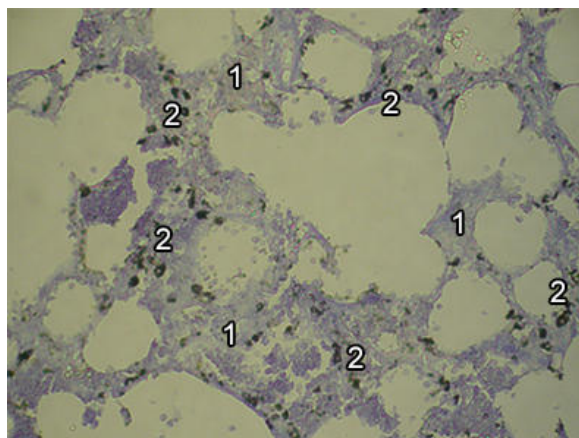


Рис. 3.39 Гістологічний препарат легені, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 24 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – альвеоцити, альвеолярні макрофаги, 2 – сидерофаги

якої збільшується тиск у черевній порожнині, обмежується рухомість діафрагми. Попри суто механічний вплив, за непрохідності, у просвіті кишкових петель формується потужне джерело токсинів, їх всмоктування і поширення, зокрема, через лімфатичну систему, що посилює ураження легень та негативно впливає на стан печінки [7,48,100,243].

Стабільність реакцій окиснення білків у органах можна пояснити зниженням інтенсивності окисних процесів, що змінювала в цей час попереднє вибухоподібне наростання (табл. 3.3).

Через 48 год від часу моделювання ГП в тканинах вісцеральної очеревини поглиблювалися запальні зміни, на що вказував її набряк, відшарування, деструкція мезотелію (рис. 3.40), некробіотичні зміни гангліїв у всіх шарах (рис. 3.41). Кількість кислих білків залишалася на попередньому високому рівні, показники коефіцієнта R/V становили $1,76 \pm 0,25$ (рис. 3.42).

Суттєвих змін зазнали тканини печінки, на що вказувала поява зернистої дистрофії печінки, котру спостерігали у 45% клітин (рис. 3.43), яка за умови прогресуючого перитоніту є свідченням дегенеративних змін гепатоцитів [66]. Водночас суттєво зросла кількість кислих білків (рис. 3.44), а показники коефіцієнта R/V статистично істотно збільшилися до $1,86 \pm 0,13$ ($p < 0,05$). Це свідчить про роль окиснення білків у процесах їх денатурації, яка є складником розвитку дистрофії [66].

Подібні явища зазначені й у нирках, де виявлена зерниста дистрофія епітелію 52% каналців (рис. 3.45). Водночас збільшився уміст кислих білків (рис. 3.46), статистично істотно зросли показники коефіцієнта R/V до $1,76 \pm 0,24$ ($p < 0,05$). Ба більше, у тканинах нирок виявлені ділянки з відсутнім забарвленням на білок, що вказує на його руйнування під впливом протеолітичних ферментів.

Зауважимо, що в цей період нами зазначено зростання протеолітичної активності плазми за азоколом і азоальбуміном. З огляду на морфологічні зміни печінки, яка є основним джерелом антипротеолітичних чинників [84,230,231,239], виявлені у нирках зміни могли, серед іншого, зумовлюватися порушеннями функ-

ційної здатності печінки. Останні, вочевидь, спричиняли також виявлене нами зменшення вмісту церулоплазміну і компонентів глутатіонової системи, сприяли зменшенню рівня неферментаційного фібринолізу, який реалізується через комплекси гепарину [235]. Водночас недостатня продукція $\alpha 2$ -антиплазміну могла бути серед причин зростання неферментаційної фібринолітичної активності, яка могла посилюватися внаслідок ушкодження нирок і викиду преактиваторів плазміногену обох типів, які продукуються нирками [244].

Зміни тканин селезінки нагадували ті, що виявлені раніше. Це, зокрема, зони деструкції капсули (рис. 3.47) поруч із ділянками збереженої (рис. 3.48). Вміст білої пульпи збільшився до 69% (рис. 3.49), зросла кількість кислих білків (рис. 3.50) і показники коефіцієнта R/B, які становили $1,76 \pm 0,23$.

Поглибилися морфологічні зміни в легенях. Окрім значного повнокров'я, потовщення, набряку, крововиливів та великої кількості сидерофагів у стінках альвеол і респіраторних бронхіол, у їхньому просвіті ми виявили еритроцити (рис. 3.51). Кількість кислих білків narosla (рис. 3.52), як і показники коефіцієнта R/B, які збільшилися до $1,58 \pm 0,26$ ($p < 0,05$).

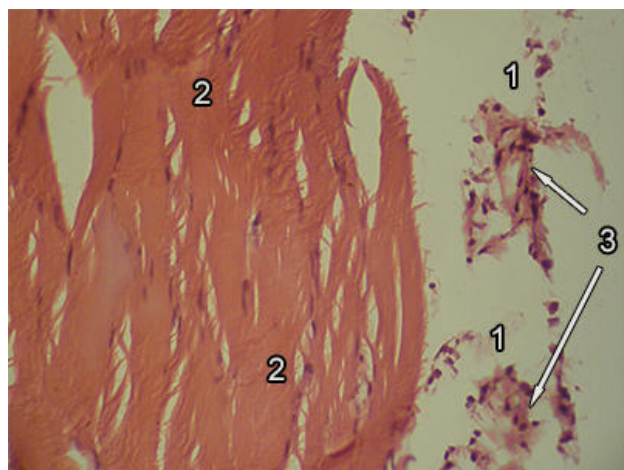


Рис. 3.40 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 48 год (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – очеревина, 2 – м'язи, 3 – поліморфноядерні лейкоцити

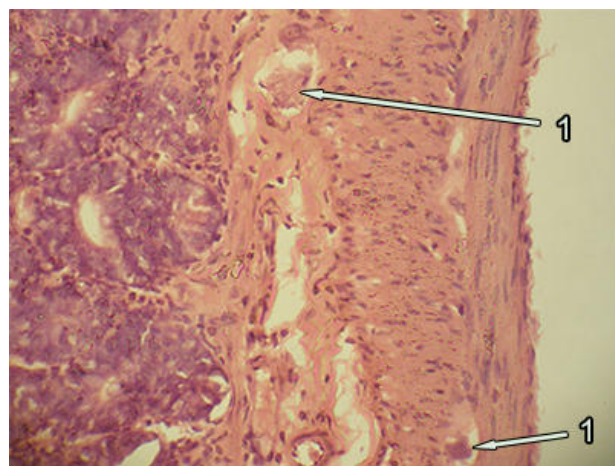


Рис. 3.41 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 48 год (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – ганглії

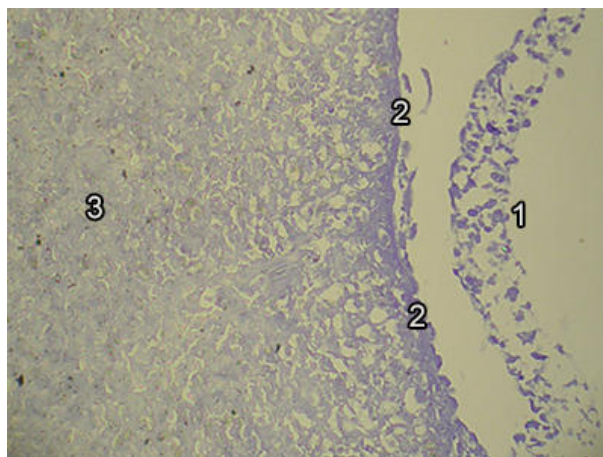


Рис. 3.42 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережений мезотелій, 2 – субмезотеліальний шар, 3 – м'язовий шар

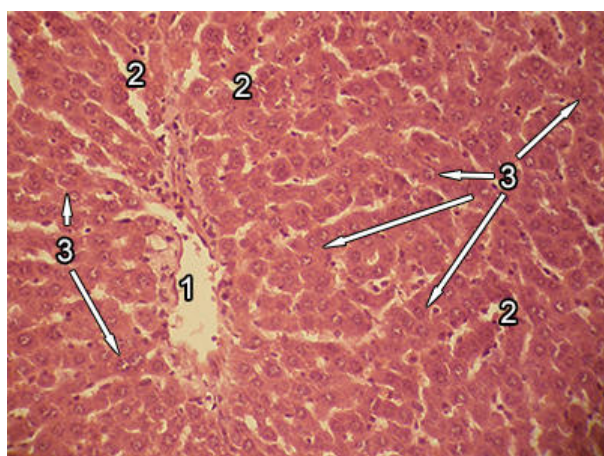


Рис. 3.43 Гістологічний препарат печінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – простори Діссе, 3 – зерниста дистрофія гепатоцитів

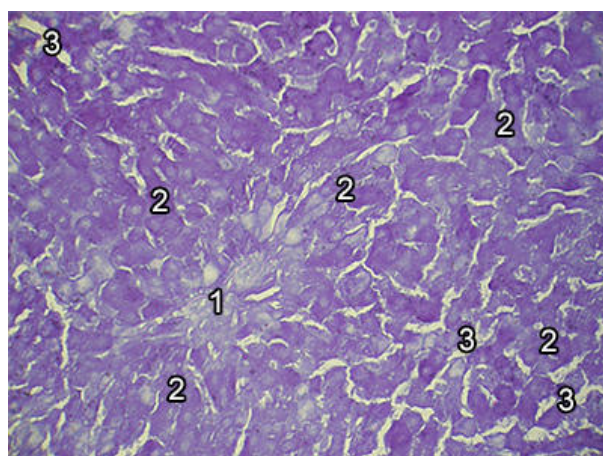


Рис. 3.44 Гістологічний препарат печінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – гепатоцити, 3 – простори Діссе

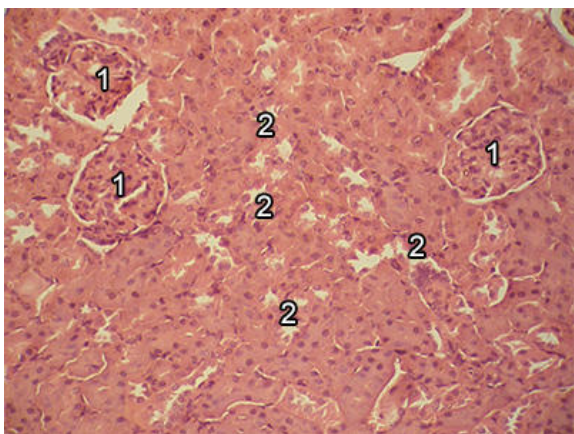


Рис. 3.45 Гістологічний препарат нирки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

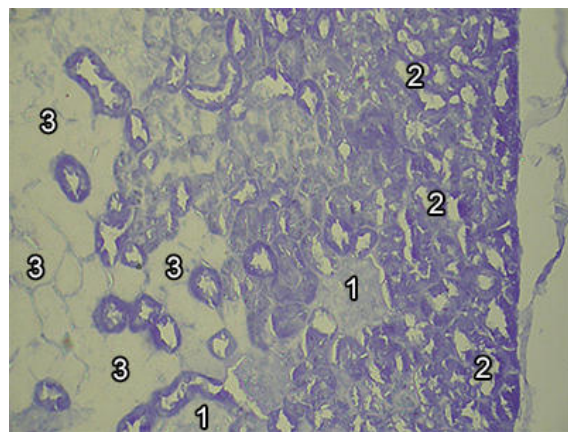


Рис. 3.46 Гістологічний препарат нирки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці, 3 – ділянки відсутності забарвлення на білок

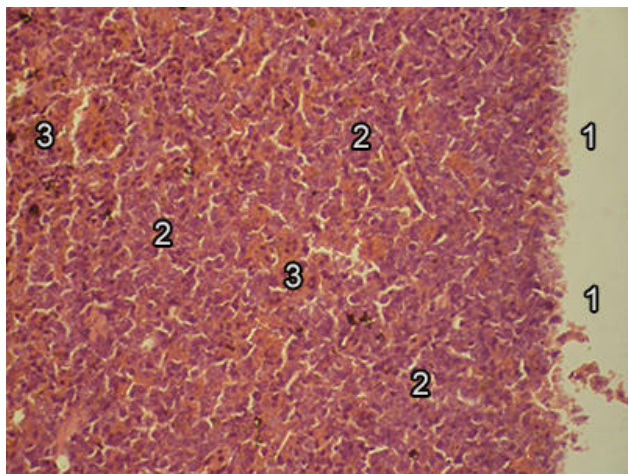


Рис. 3.47 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – повна деструкція капсули, 2 – біла пульпа, 3 – червона пульпа

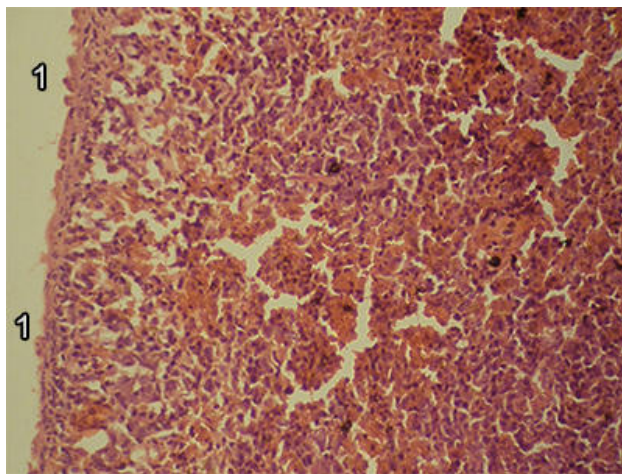


Рис. 3.48 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережена капсула

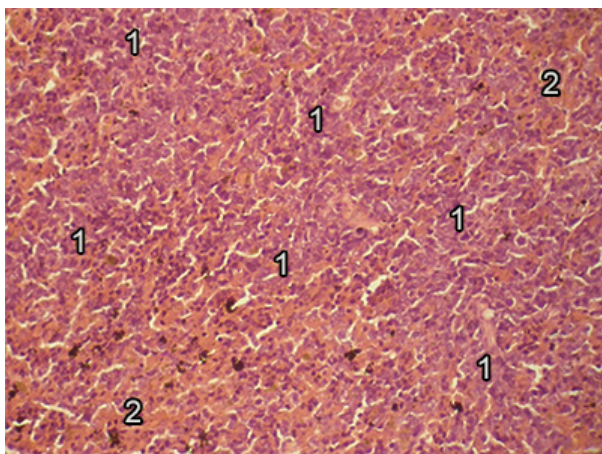


Рис. 3.49 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – капсула, 2 – червона пульпа, 3 – біла пульпа

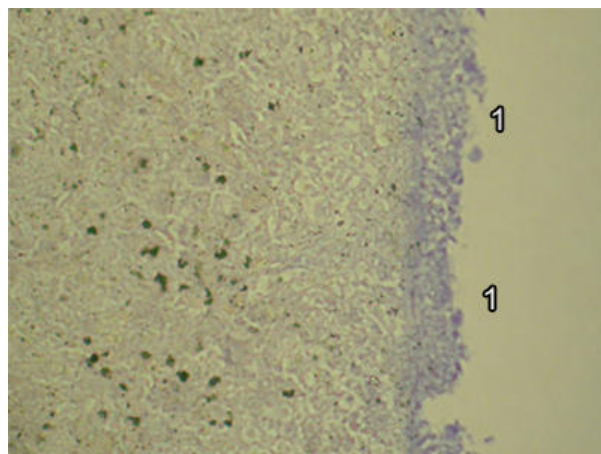


Рис. 3.50 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – збережена капсула

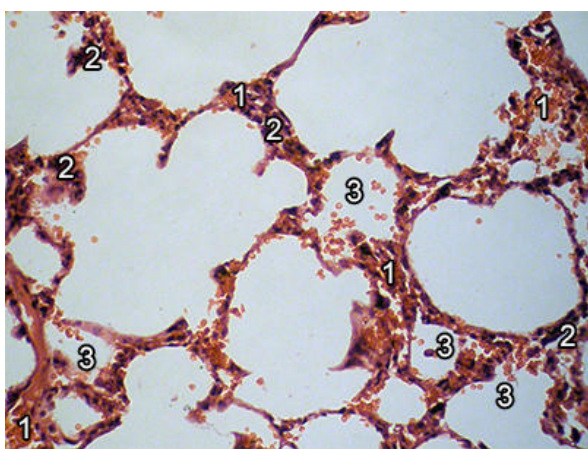


Рис. 3.51 Гістологічний препарат легені, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – стінки альвеол і бронхоальвеолярні перегородки, 2 – сидерофаги, 3 – еритроцити у просвіті альвеолі і респіраторних бронхів

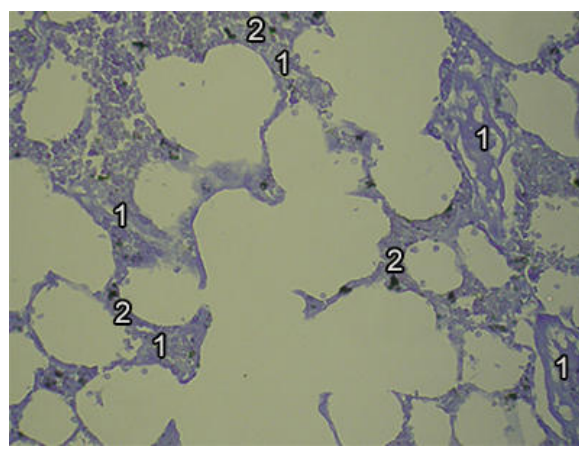


Рис. 3.52 Гістологічний препарат легені, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 48 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – альвеоцити, альвеолярні макрофаги, 2 – сидерофаги

Сукупне оцінювання змін, що виникли через 48 год, свідчить про принципові відмінності, які відрізняють це період спостереження від попередніх. Проявом цього є структурні порушення, котрі засвідчують розвиток дегенеративних і деструктивних процесів одночасно у всіх органах, що можна розцінити, як поліорганну недостатність (ПОН) – чинник, який вважають головною причиною смерті хворих на ГП [4,11,12]. Провідним механізмом виникнення такої недостатності називають ендогенну інтоксикацію [1,47,48,49], з чим не можна не погодитися, оскільки й за нашими даними токсичність плазми крові в цей час різко зросла (табл. 3.4). Втім зауважимо, що крім токсичного ураження, підгрунтя ПОН закладають також зміни функційної здатності органів і систем, зумовлені, зокрема, ушкодженнями їхньої структури під впливом наростання активності протеолітичних і окисних реакцій, що, водночас, збільшує кількість токсичних речовин [86,89,95]. Додамо, що виявлене в цей період зменшення показників інтенсивності пероксидації в плазмі крові, на нашу думку, могло також спричинятися зменшенням внеску фізіологічних донаторів вільних радикалів внаслідок розвитку ПОН.

Через 72 год від часу моделювання ГП, здебільше, тривало поглиблення, виявлених раніше патологічних змін. Зокрема, дослідження тонкої кишки, засвідчило повну деструкцію мезотелію, набряк міжм'язового інтерстицію (рис. 3.53), некробіоз гангліїв (рис. 3.54). Посилювалося окиснення білків у оголених субмезотеліальних шарах (рис. 3.55). Показники коефіцієнта R/V зросли до $1,88 \pm 0,12$ ($p < 0,05$).

Окрім наростання набряку печінки і рівня зернистої дистрофії гепатоцитів (56%), виявляли їх виразний ліпофусциноз (рис. 3.56), що свідчить про поглиблення дистрофічних змін [66] і роль у цьому реакцій пероксидації ліпідів, продуктом яких є ліпофусцин [71,95]. Тривало зростання кількості кислих білків (рис. 3.57), показники коефіцієнта R/V збільшилися до $1,88 \pm 0,16$. Водночас з'явилися ділянки зі зменшенням інтенсивності забарвленням на білок, який руйнується під впливом протеаз.

У нирках продовжували виявляти зернисту дистрофію епітелію каналців (рис. 3.58), збільшення вмісту кислих білків (рис. 3.59). Показники коефіцієнта R/B зросли до $1,82 \pm 0,35$. Зберігалися ділянки з відсутнім забарвленням на білок.

Утримувалися деструктивні зміни капсули селезінки (рис. 3.60, 3.61). Біла пульпа, вміст якої збільшився до 74% (рис. 3.61), витісняла червону (рис. 3.62). Кількість кислих білків (рис. 3.63) і показники коефіцієнта R/B ($1,76 \pm 0,23$) були на попередньому рівні.

Зауважимо, що наростання вмісту білої пульпи на ранніх етапах розвитку ГП є закономірним явищем, обумовленим активацією імунних процесів [245]. Втім безперервне збільшення її частки і зменшення кількості червоної пульпи розцінюють, як негативне явище, зумовлене надлишковою антигенною стимуляцією, котре спричиняє порушення функцій селезінки [245].

Продовжували спостерігати значне повнокров'я, потовщення, набряк, крововиливи, сидерофаги в стінках альвеол і респіраторних бронхіол, а в просвіті – еритроцити (рис. 3.64). Водночас зросла кількість кислих білків (рис. 3.65), а показники коефіцієнта R/B збільшилися до $1,62 \pm 0,15$.

Викладене свідчить, що через 72 год посилюються дегенеративні й деструктивні зміни в досліджених органах, що вказує на поглиблення ПОН, перші ознаки якої зазначені нами через 48 год.

Отже, результати гістологічних і гістохімічних досліджень дозволяють підсумувати, що протягом розвитку ГП у експериментальних тварин виявляються два розмежованих періоди, які принципово відрізняються морфологічними проявами. Впродовж першого, який триває 6-24 год, зміни, що спостережені в органах, свідчать про виникнення функційних змін. У наступний період, що починається через 48 год, виникають явища дегенерації і деструкції в тканинах усіх органів, які прогресують через 72 год. Це підтверджує дані, наведені у попередньому підрозділі, які засвідчили дві стадії розвитку ГП, поєднані спільними комплексними закономірностями його механізмів. Результати проведеного аналізу дають змогу стверджувати, що адекватними назвами цих стадій є реактивна і токсична.

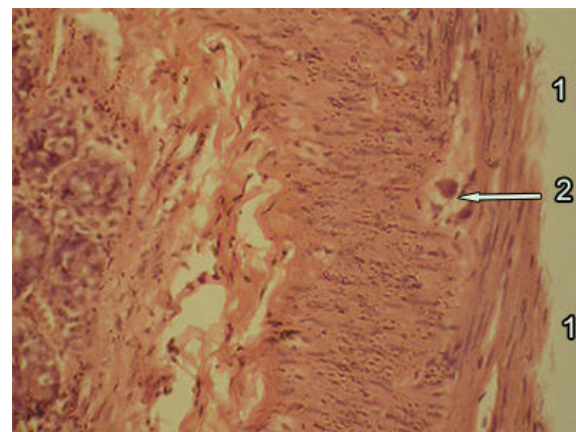
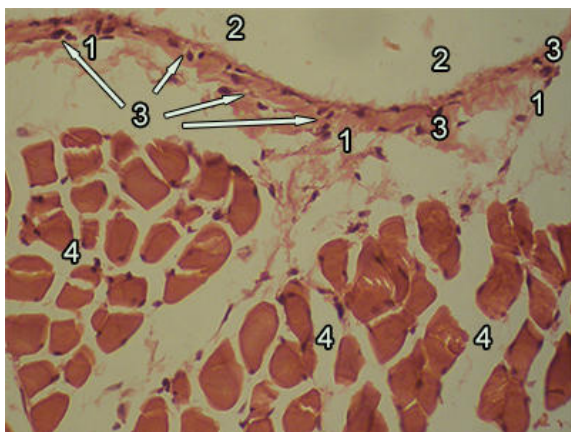


Рис. 3.53 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксидин-еозин, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X, окуляр 10^X, загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – очеревина, 2 – ділянки деструкції мезотелію, 3 – поліморфноядерні лейкоцити, 4 – набряк міжм'язового інтерстицію

Рис. 3.54 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксидин-еозин, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X, окуляр 10^X, загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – деструкція мезотелію, 2 – ганглії

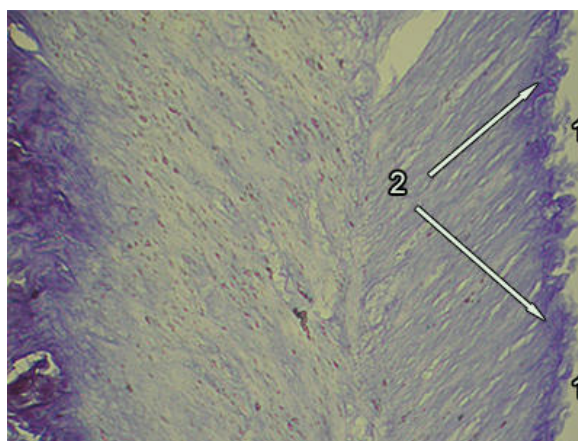


Рис. 3.55 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення за Mikel Salvo, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X, окуляр 10^X, загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – мезотелій відсутній, 2 – субмезотеліальний шар

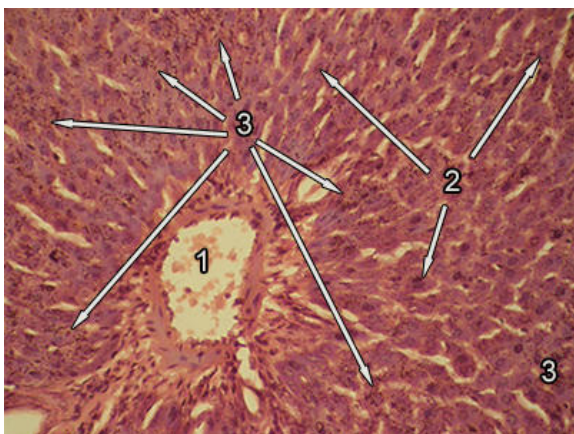


Рис. 3.56 Гістологічний препарат печінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 72 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – зерниста дистрофія гепатоцитів, 3 – ліпофусциноз гепатоцитів

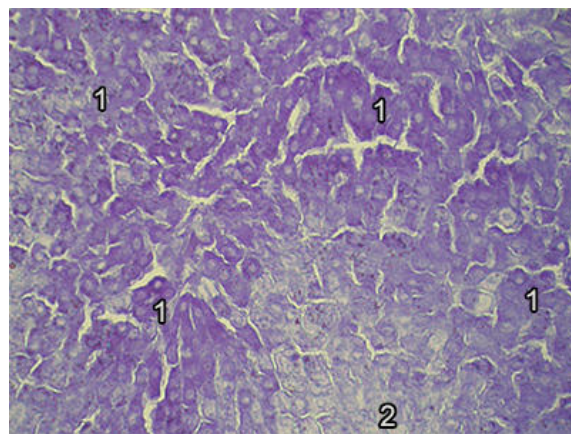


Рис. 3.57 Гістологічний препарат печінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 72 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – гепатоцити, 3 – ділянка зменшеної інтенсивності забарвлення на білок

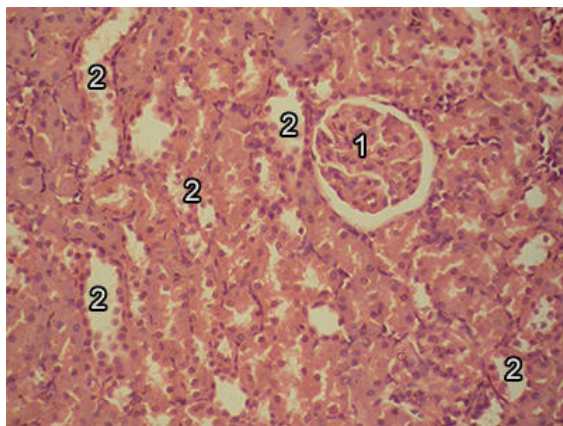


Рис. 3.58 Гістологічний препарат нирки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 72 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – зерниста дистрофія епітеліоцитів звивистих каналців

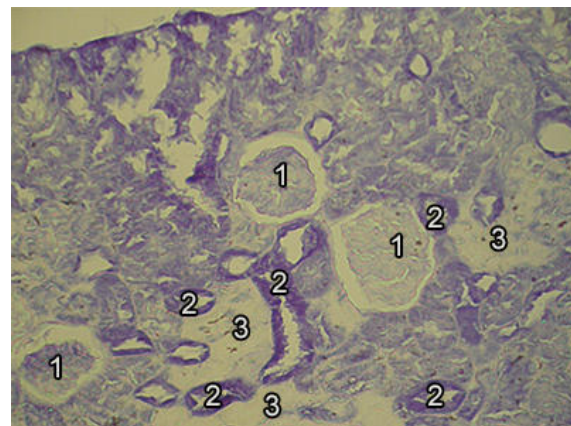


Рис. 3.59 Гістологічний препарат нирки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 72 год (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці, 3 – ділянки відсутності забарвлення на білок

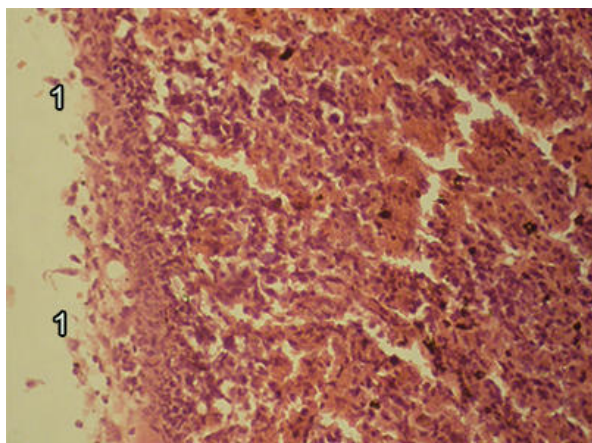


Рис. 3.60 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – повна деструкція капсули

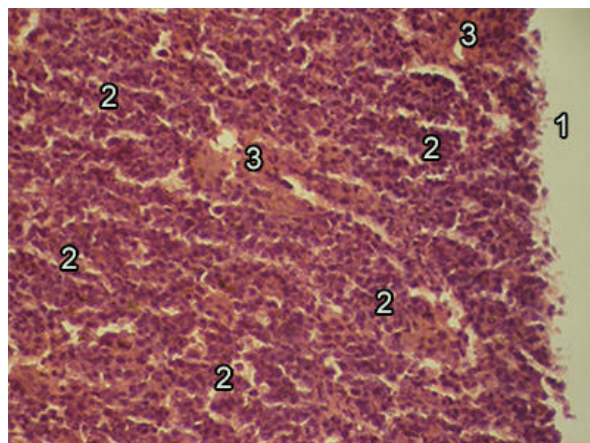


Рис. 3.61 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – деструкція капсули, 2 – біла пульпа, 3 – червона пульпа

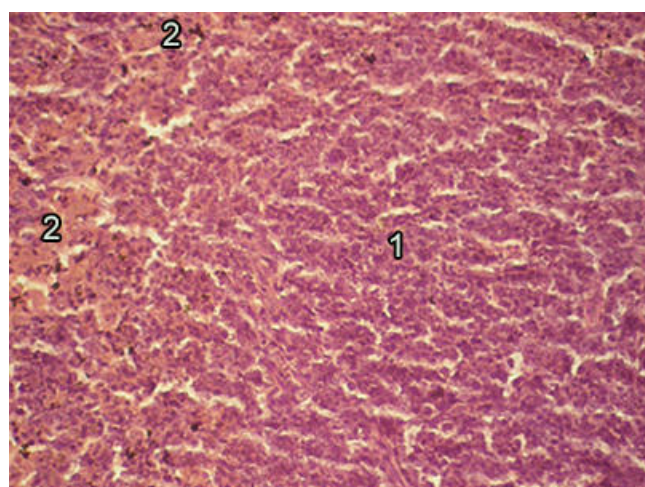


Рис. 3.62 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – капсула, 2 – червона пульпа, 3 – біла пульпа

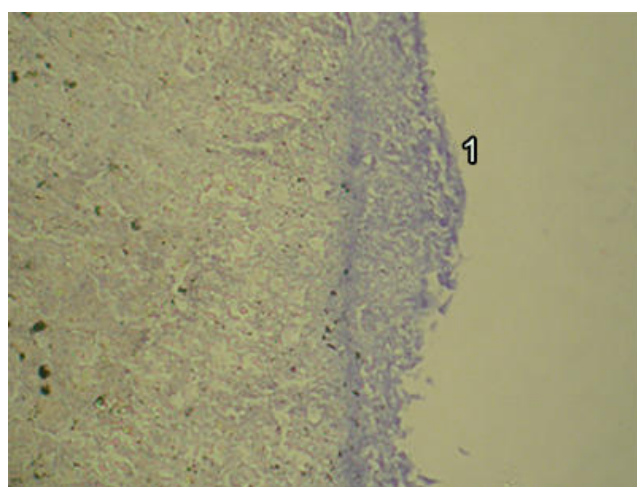


Рис. 3.63 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – ділянка збереженої капсули

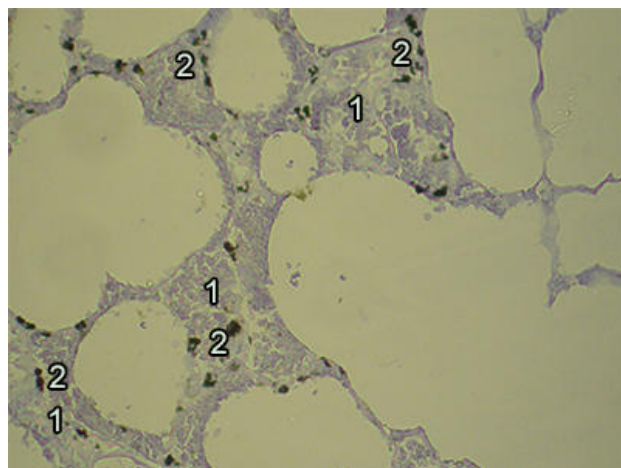
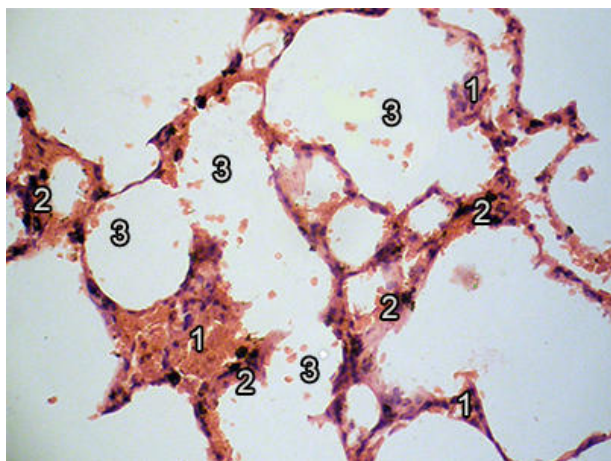


Рис. 3.64 Гістологічний препарат легені, забарвлення гематоксилін-еозин, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X, окуляр 10^X, загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – стінки альвеол і бронхоальвеолярні перегородки, 2 – сидерофаги, 3 – еритроцити у просвіті альвеолі і респіраторних бронхів

Рис. 3.65 Гістологічний препарат легені, забарвлення за Mikel Calvo, перитоніт 72 год (об'єктив 20^X, окуляр 10^X, загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – альвеоцити, альвеолярні макрофаги, 2 – сидерофаги

З огляду на отримані дані, думаємо, що однією з основних причин переходу реактивної стадії в токсичну є виникнення паралічу кишок і формуванням нового потужного джерела ендотоксинів. Наприкінці додамо, що врахування виявлених особливостей може скласти раціональну основу для корекції обсягу лікувальних заходів у клінічних умовах.

Матеріали, викладені у даному розділі, відображені у 5 друкованих роботах:

1. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Максим'юк ВВ, Гринчук АФ. Коморбідна патологія в невідкладній абдомінальній хірургії (на прикладі гострого перитоніту). Чернівці: Видавництво БДМУ; 2018. 262 с.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

РОЗДІЛ 4. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ НОВИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ

4.1 Об'єктивне визначення поширеності гострого перитоніту

Комплексні дослідження окремих ланок патогенезу гострого перитоніту (ГП), наведені у попередніх розділах дозволили зробити важливий висновок про наявність двох стадій розвитку ГП, одним з головних критеріїв яких є тяжкість синдрому ендогенної інтоксикації. Заразом за клінічних умов важливим мірилом тяжкості, відповідно, й стадії, ГП є його поширеність. Водночас питання поширеності ГП залишається одним з найбільш дискутабельних.

Усі автори одноставно виділяють дві форми ГП – місцевий і поширений. Проте дефініції цих форм, наведені в закордонній і вітчизняній літературі, кардинально відрізняються. Зокрема, в закордонній літературі терміном місцевий (*local*, *lokalisierte*), позначають відмежований перитоніт, тобто, абсцес [52,53,58]. Невідмежований перитоніт, визначають, як дифузний (*diffuse*), а варіантом дифузного є генералізований (*general*, *generalized*, *generalisierte*), зрідка, тотальний (*total*) [6,49,53,58, 103]. У традиції вітчизняних хірургічних шкіл основним розмежувальним критерієм поділу ГП вважають 9 анатомічних ділянок передньої черевної стінки [13,106]. Здебільшого автори поділяють ГП на дві основних форми: місцевий і поширений, в залежності від кількості уражених ділянок [47,48,99,100,107]. Але трактування і визнання наявності окремих варіантів поширення відрізняються.

Не маючи на меті доведення правильності тих чи інших підходів, яке виходить за межі нашого дослідження, зауважимо, що розбіжності значною мірою зумовлені тим, що поширеність ГП визначають винятково візуальним оцінюванням змін очеревини (гіперемія, набряк, нашарування фібрину, наявність ексудату). Водночас дослідники зазначають, що оскільки ступінь поширення перитоніту суттєво впливає на наслідки лікування, а на висновки значною мірою впливає індивідуальне сприйняття змін лікарем, тому вони часто є предметом дискусій, тож розробка методів об'єктивного оцінювання є нагальним завданням, вирішення якого дозволить удосконалювати чинні системи прогнозування наслідків ГП [28].

Для вивчення цього питання ми зосередилися на дослідженні змін оптичних характеристик тканин, які можуть, зокрема, змінюватися у разі розвитку запально-деструктивних процесів [246]. Нами проведені експериментальні дослідження, засновані на здатності проникнення монохроматичного когерентного випромінювання в глибину біологічних тканин і його розсіювання [246]. Параметри проникнення змінюються через ступінь кровонаповнення, наявність набряку, інфільтрації тканин тощо, тобто логічно очікувати певних змін за умов запалення.

Об'єктом дослідження були 27 нелінійних білих щурів. Проводили опромінення парієтальної очеревини монохроматичним лазерним променем з довжиною хвилі випромінювання 0,63 мкм, джерелом якого був лазерний світлодіод, і визначали ширину зони розсіювання лазерного променя. Контролем були дані, отримані у інтактних щурів. До першої дослідної групи увійшли 9 тварин з моделями асептичного ГП, який моделювали інтраочеревинним уведенням жовчі. Другу дослідну групу утворили 9 тварин з моделями септичного ГП, який моделювали інтраочеревинним уведенням суміші автокалу. Вимірювання проводили роздільно у передніх та задніх квадрантах черевної стінки, після чого шматки очеревини забирали для гістологічного дослідження. У дослідних тварин вимірювання виконували через 24 і 48 годин з часу ініціації ГП.

Контрольними вимірюваннями встановлено (таблиця), що ширина зони розсіювання в різних ділянках очеревини суттєво не відрізнялася. Проте привернула до себе увагу достатня індивідуальна і локальна мінливість показника. Гістологічні дослідження (рис. Б.12) засвідчили відсутність патологічних змін очеревини у тварин.

Через 24 год у дослідних групах тварин виявлено статистично істотне зростання параметрів показника. Заразом ширина зони розсіювання очеревиною лазерного променя у тварин з моделями асептичного ГП (1 група) була статистично істотно меншою, ніж у тварин з моделями септичного ГП (2 група).

Гістологічні дослідження очеревини у тварин першої групи (рис. 4.1) в цей період виявили ознаки серозного запалення з елементами початкового утворення фібринозного ексудату. Зазначено осередкову десквамацію мезотеліоцитів, набряк

Показники ширини зони розсіювання (мм) лазерного променю очеревиною у експериментальних тварин ($M \pm m$)

Група	Місце вимірювання			
	Правий передній квадрант	Лівий передній квадрант	Правий задній квадрант	Лівий задній квадрант
Контроль (n=18)	5,9±0,18	5,3±0,37	5,9±0,31	5,4±0,50
Перша 24 год (n=9)	9,4±0,40 **	8,8±0,58 **	9,2±0,20 **	8,6±0,24 **
Друга 24 год (n=9)	11,8±0,37 **, 1-3**	11,6±0,37 **, 1-3**	12,0±0,31 **, 1-3**	11,6±0,86 **, 1-3**
Перша 48 год (n=9)	10,5±0,40 2-4*, 1-4**	11,9±0,58 2-4**, 1-4**	11,5±0,50 2-4**, 1-4**	11,8±0,20 2-4**, 1-4**
Друга 48 год (n=9)	11,9±0,25 1-5**	11,7±0,86 1-5**	11,8±0,35 1-5**	11,3±0,50 1-5**

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності p між прилеглими і зазначеними групами $< 0,05$, ** - $< 0,01$ (наведені тільки статистично суттєві відмінності); n – кількість спостережень.

очеревини, окремі поліморфноядерні лейкоцити (ПМЯЛ) в очеревині, дрібні осередки утворення ниток фібрину. В підлеглому м'язі ознак запалення не виявляли, що свідчить про відсутність запального процесу, який локалізується лише в межах очеревини, внаслідок дії не інфікованої жовчі.

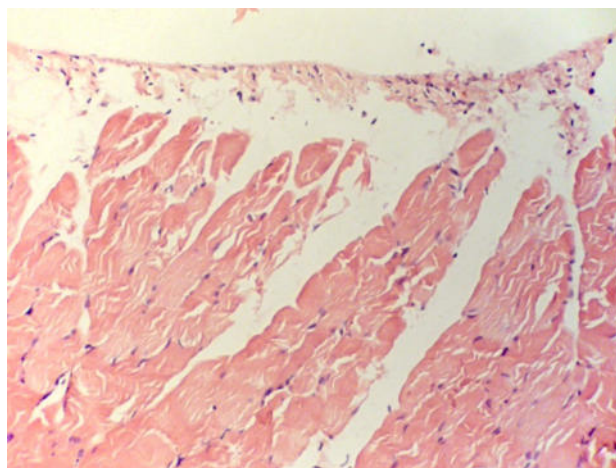


Рис. 4.1 Гістологічний препарат парієтальної очеревини і прилеглих шарів черевної стінки щура з експериментальним жовчним перитонітом через 24 години від часу моделювання, забарвлення гематоксилін-еозином. (Об'єктив 20^x , окуляр 10^x , загальне оптичне збільшення 200^x).

Гістологічні дослідження очеревини у тварин другої групи (рис. 4.2) виявили ознаки гнійного запалення, на що вказує присутність великої кількості ПМЯЛ. Водночас, спостерігали десквамацію мезотеліоцитів та набряк очеревини.

Через 48 год у тварин першої групи параметри показників ширини зони розсіювання статистично істотно зростали, а в другій групі – суттєво не змінилися. Значних відмінностей між показниками дослідних груп не було.

Гістологічне дослідження в цей період у тварин обох груп (рис. 4.3) засвідчило ознаки гнійно-фібринозного запалення, на що вказувала присутність великої кількості ПМЯЛ серед ниток фібрину. Водночас зазначено суцільну десквамацію мезотеліоцитів та набряк очеревини. У прилеглому м'язі видно набряк строми, а також осередкове проникнення в неї ПМЯЛ і осередкові відкладення фібрину.

Такі зміни свідчать, що у тварин першої групи в цей період прогресує запальний процес парієтальної очеревини, який набуває ознак гнійного, що є наслідком інфікування очеревини мікрофлорою, джерелом якої, певно, є просвіт кишок [243]. У тварин другої групи спостерігається триваючий запальний процес.

Отже, викладене свідчить, що ширина зони розсіювання лазерного променя парієтальною очеревиною суттєво відрізняється у здорових тварин, за умови роз-

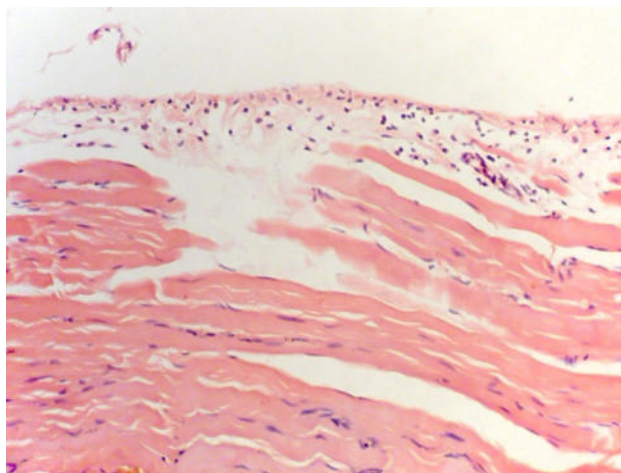


Рис. 4.2 Гістологічний препарат парієтальної очеревини і прилеглих шарів черевної стінки щура з моделлю септичного перитоніту через 24 години від часу моделювання, забарвлення гематоксилін-еозином. (Об'єктив 20^x, окуляр 10^x, загальне оптичне збільшення 200^x).

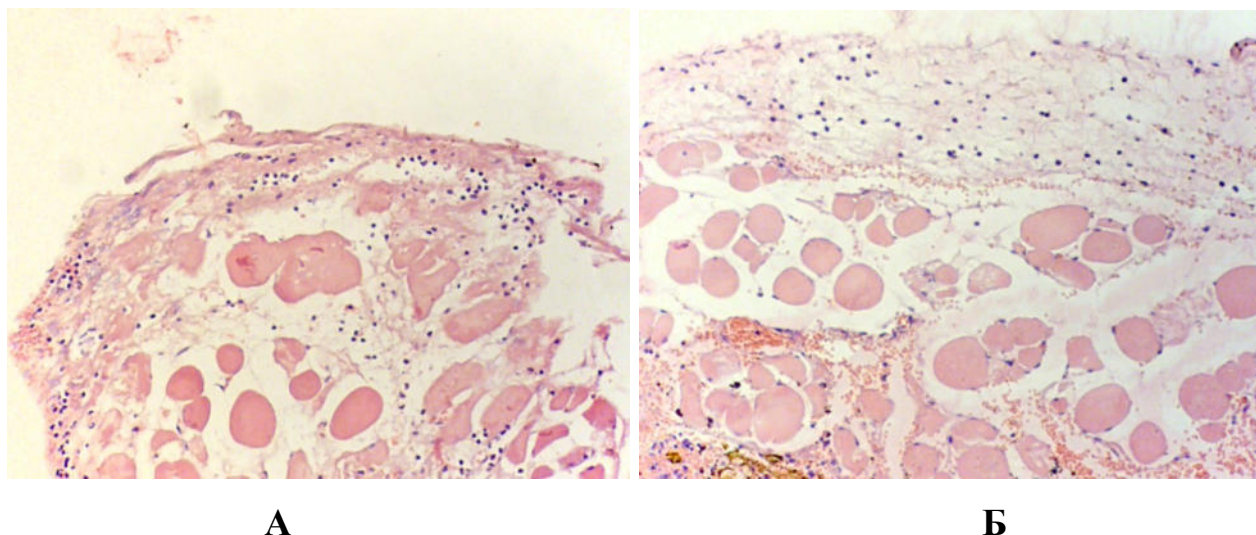


Рис. 4.3 Гістологічний препарат парієтальної очеревини і прилеглих шарів черевної стінки щурів з моделями перитоніту через 48 годин від часу моделювання, забарвлення гематоксилін-еозином: А – перша група, Б – друга група. (Об'єктив $20\times$, окуляр $10\times$, загальне оптичне збільшення $200\times$).

витку асептичного й септичного ГП. Однак через 48 год ці зміни нівелюються. Втім безпосереднє застосування цього показника в клінічних умовах унеможливується через низку причин. Це, серед іншого, видові відмінності біологічних тканин й індивідуальна варіабельність. Абсолютні параметри можуть також змінюватися під дією низки чинників, серед яких освітленість, потужність джерела когерентного випромінювання, його відстань від очеревини тощо.

Для усунення впливу означених чинників і стандартизації даних ми провели визначення співвідношення параметрів абсолютних показників. Встановлено, (рис. 4.4), що параметри показників відношення ширини зони розсіювання запально зміненої ділянки очеревини до здорової мають незначну індивідуальну варіабельність і статистично істотно відрізняються за умов асептичного й септичного перитоніту.

Отож викладене свідчить, що зростання відношення ширини зони розсіювання когерентного променя, джерелом якого є напівпровідниковий лазерний діод, запально зміненою ділянкою парієтальної очеревини до ширини зони розсіювання такого ж променя здоровою очеревиною в 1,5-2 рази вказує на наявність

асептичного ГП. Збільшення показника відношення понад вдвічі, свідчить про розвиток септичного ГП.

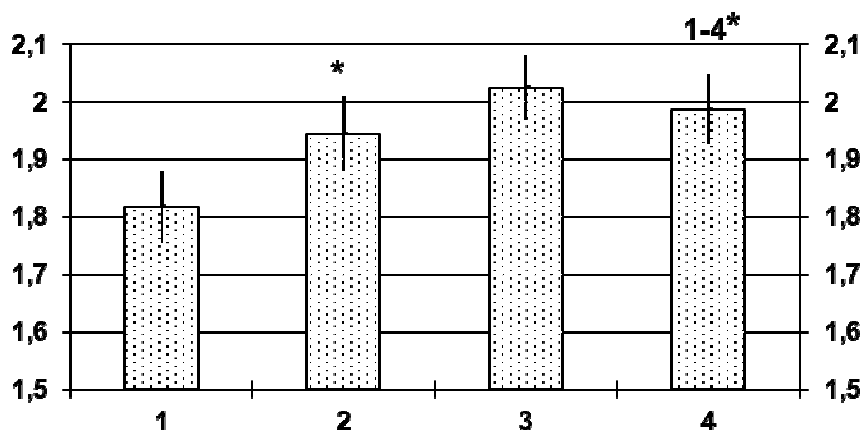


Рис. 4.4. Показники відношення ширини зони розсіювання ураженою очеревиною до такої здоровою очеревиною: 1 – перша група 24 год, 2 – друга група 24 год, 3 – перша група 48 год, 4 – друга група 48 год.

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності p між прилеглими і вказаними групами спостереження $< 0,05$ (наведені тільки статистично суттєві відмінності).

Наприкінці додамо, що проведення вимірювань є простим і швидким, не потребує застосування вартісного обладнання. Результати експериментальних досліджень вказують на можливість клінічної апробації запропонованого методу, застосування якого, разом з візуальними характеристиками, значною мірою допоможе чітко встановлювати межі поширення перитоніту.

4.2 Експериментальне обґрунтування інтраочеревинного введення інтерферону $\alpha 2b$ для лікування гострого перитоніту

Одним з дискусійних питань лікування ГП залишається вибір оптимального способу санації очеревинної порожнини протягом операції. Суперечності стосуються не лише складу розчину для промивання, але й самої потреби в промиванні. Частина дослідників використовують розчини антисептиків [30,32, 34,145-147], іноді антибіотиків [35,148,149], що обґрунтовують потребою максимальної елімінації перитонеальної мікрофлори. Втім більшість авторів рекомен-

дують застосовувати винятково сольові розчини, що аргументують негативним локальним впливом антисептиків на перебіг запалення [4,11,12,22,36,37]. Окремі автори пропонуються взагалі відмовитися від промивання [39], як від чинника, що негативно впливає на запалену очеревину, і використовувати сухе очищення.

Зауважимо, що такі різні підходи поєднує намагання максимально елімінувати патологічний перитонеальний вміст і як найменше пригнітити перебіг нормальної запальної реакції. Втім майже поза увагою залишається створення можливості впливу на саму очеревину, яка володіє захисними властивостями [247], для її стимуляції, хоча окремі дослідження й проводять [248-250]. В цьому плані привертає увагу можливість інтраочеревинного використання для лікування ГП інтерферону $\alpha 2b$, який стимулює фагоцитарну активність перитонеальних макрофагів і нейтрофілів, посилює гуморальну відповідь [251].

Експерименти проведені на 64 білих нелінійних щурах. ГП моделювали шляхом інтраочеревинного пункційного уведення 20% суміші автокалу в дозі 1 мл на 100 г маси. Через 12 год після ініціації перитоніту тваринам виконували лапаротомію і санацію очеревинної порожнини. У контрольній групі (32 тварини) проводили промивання розчином декаметоксину (10 мл), як одним з найбільш уживаних і рекомендованих антисептиків [146], і 0,9% розчином NaCl (10 мл). У дослідній групі (32 тварини) після такого промивання в очеревинну порожнину вводили розчин інтерферону $\alpha 2b$ на 0,9% NaCl (0,3 млн МО/1 мл) в дозі 0,3 млн МО на 100 г маси. Операційну рану зашивали. Всім тваринам внутрішньом'язово вводили розчин амікацину в дозі 10 мг/кг. Через 6, 12, 24 і 48 год виконували реллапаротомію і забирали паріетальну очеревину для гістологічного дослідження.

Через 6 год після санації в очеревині тварин контрольної групи (рис. 4.5) спостерігали злушення мезотелію, деструкцію еластично-колагенового шару. У дослідній групі в цей термін виявили (рис. 4.6), що мезотелій і еластично-колагеновий шар, здебільшого, збережений. У цій групі виявляли помірну інфільтрацію очеревини ПМЯЛ, кількість яких становила $7,5 \pm 0,65$ на стандартну тестову площу (СТП). У контрольній групі ПМЯЛ майже не спостерігали. Кількість ПМЯЛ була статистично істотно меншою і становила $0,87 \pm 0,39$ на СТП ($p < 0,05$).

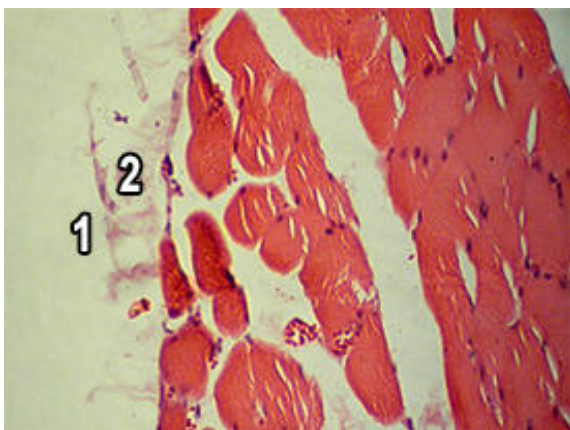


Рис. 4.5 Гістологічний препарат очеревини і прилеглих шарів черевної стінки, забарвлення гематоксилін-еозин, контроль 6 год (Об'єктив 20^x, окуляр 10^x, загальне оптичне збільшення 200^x): 1 – злущений мезотелій, 2 – еластично-колагеновий шар

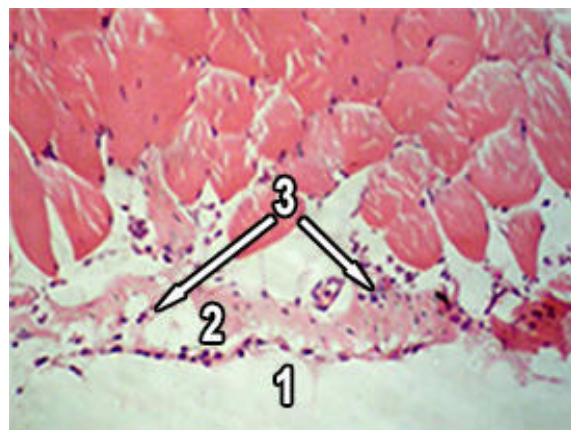


Рис. 4.6 Гістологічний препарат очеревини і прилеглих шарів черевної стінки, забарвлення гематоксилін-еозин, дослід 6 год (Об'єктив 20^x, окуляр 10^x, загальне оптичне збільшення 200^x): 1 – мезотелій присутній, 2 – еластично-колагеновий шар, 3 – лейкоцити

Це свідчить, що у тварин обох груп наявні морфологічні прояви запального процесу очеревини, які, втім, дещо відрізняються. Зокрема, в дослідній групі його виразність менша. Відсутність, або мізерна кількість ПЯЛ у запалених тканинах очеревини тварин контрольної групи вказує на пригнічення реакції неспецифічної клітинної ланки захисту, що пояснюють негативним впливом антисептиків [36,37]. Водночас присутність ПмЯЛ у тканинах тварин дослідної групи вказує на розвиток відповіді неспецифічних клітин, що можна пояснити активаційним впливом уведеного інтерферону $\alpha 2b$.

Через 12 год у тварин групи контролю морфологічними ознаками запального процесу були злущення мезотелію, деструкція еластично-колагенового шару (рис. 4.7). Виявляли інфільтрацію тканин ПмЯЛ, кількість яких статистично істотно зросла ($5,87 \pm 0,55$ на СТП, $p < 0,05$). У дослідній групі (рис. 4.8) мезотелій був, здебільше, збережений, виявляли витончення еластично-колагенового шару. Кількість ПмЯЛ знизилася ($3,0 \pm 0,27$ на СТП, $p < 0,05$) і була меншою, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$).

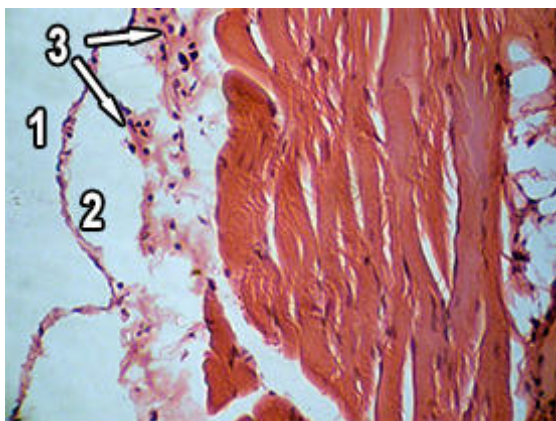


Рис. 4.7 Гістологічний препарат очеревини і прилеглих шарів черевної стінки, забарвлення гематоксилін-еозин, контроль 12 год (Об'єктив 20^x, окуляр 10^x, загальне оптичне збільшення 200^x): 1 – мезотелій місцями злущений, 2 – еластично-колагеновий шар, 3 – лейкоцити

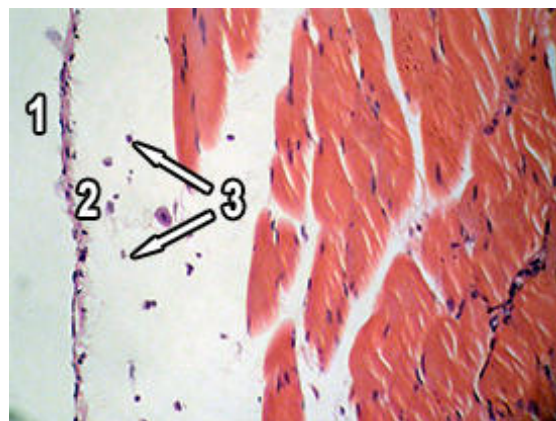


Рис. 4.8 Гістологічний препарат очеревини і прилеглих шарів черевної стінки, забарвлення гематоксилін-еозин, дослід 12 год (Об'єктив 20^x, окуляр 10^x, загальне оптичне збільшення 200^x): 1 – мезотелій присутній, 2 – еластично-колагеновий шар, 3 – лейкоцити

Зміни, виявлені у тварин контрольної групи, свідчать, що прояви запальної реакції утримуються. Водночас значне збільшення кількості ПМЯЛ вказує на активацію неспецифічного компонента клітинного захисту. У дослідній групі ознаки запалення менш виразні, а деяке зменшення кількості ПМЯЛ можна розцінити, як закономірний наслідок циклічних змін активності різних захисних механізмів [75,67].

Через 24 год у тварин групи контролю морфологічними ознаками запального процесу було злущення мезотелію, зауважували також деструкцію еластично-колагенового шару, виразну інфільтрацію ПМЯЛ (рис. 4.9). Кількість ПМЯЛ зросла статистично істотно ($8,37 \pm 1,22$ на СТП, $p < 0,05$). У дослідній групі виявили (рис. 4.10), що мезотелій місцями присутній, еластично-колагеновий шар збережений. Інфільтрація ПМЯЛ помірна. Кількість ПМЯЛ становила $5,37 \pm 0,49$ на СТП, що статистично істотно менше, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). В інфільтратах виявляли лімфоцити в кількості $3,5 \pm 0,38$ на СТП.



Рис. 4.9 Гістологічний препарат очеревини і прилеглих шарів черевної стінки, забарвлення гематоксилін-еозин, контроль 24 год (Об'єктив 20^x, окуляр 10^x, загальне оптичне збільшення 200^x): 1 – мезотелій злущений, 2 – еластично-колагеновий шар, 3 – лейкоцити

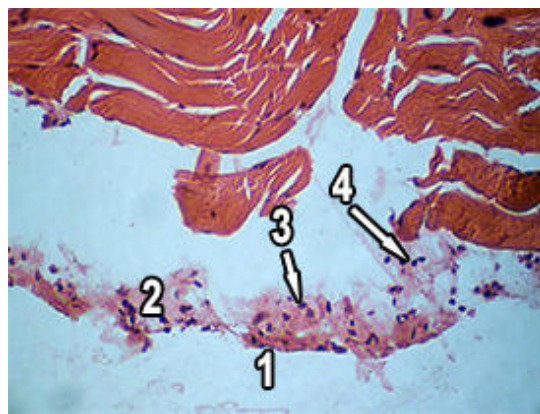


Рис. 4.10 Гістологічний препарат очеревини і прилеглих шарів черевної стінки, забарвлення гематоксилін-еозин, дослід 24 год (Об'єктив 20^x, окуляр 10^x, загальне оптичне збільшення 200^x): 1 – мезотелій присутній, 2 – еластично-колагеновий шар, 3 – лейкоцити, 4 – лімфоцити

Це свідчить, що у тварин контрольної групи утримуються суттєві запальні зміни очеревини. Привертає увагу деструкція еластично-колагенового шару, основою якого є колаген, що зберігалася протягом 24 год спостереження. Не виключено, що такі процеси були наслідком зростання активності колагенолітичних механізмів, прояви яких ми зазначали досліджуючи зміни протеолітичної активності плазми у тварин з моделями ГП (табл. 3.1). Зокрема, однією з причин руйнування колагену є виділення колагенази внаслідок розпаду ПЯЛ, кількість яких в цей період була найбільшою, котрі виконали свою функцію як макрофаги, не зазнали подальшої трансформації і загинули [63].

Зміни, виявлені у тварин дослідної групи, вказують на стихання запального процесу. Деяке збільшення кількості ПМЯЛ, після попереднього зменшення через 12 год, разом появою лімфоцитів відображує циклічність змін активності різних ланок клітинного захисту і засвідчують ініціацію специфічних механізмів.

Через 48 год у тварин групи контролю виявили (рис. 4.11), що мезотелій і еластично-колагеновий шар, переважно, збережені. Кількість ПМЯЛ статистично

істотно зменшилася ($4,75 \pm 0,41$ на СТП, $p < 0,05$). У тканинах є невелика кількість лімфоцитів ($2,5 \pm 0,33$ на СТП). У дослідній групі зауважили (рис. 4.12), що мезоте-

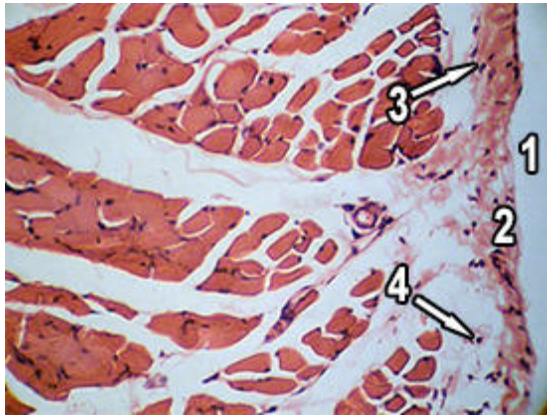


Рис. 4.11 Гістологічний препарат очеревини і прилеглих шарів черевної стінки, забарвлення гематоксилін-еозин, контроль 48 год (Об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – мезотелій присутній, 2 – еластично-колагеновий шар, 3 – лейкоцити, 4 – лімфоцити



Рис. 4.12 Гістологічний препарат очеревини і прилеглих шарів черевної стінки, забарвлення гематоксилін-еозин, дослід 48 год (Об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – мезотелій присутній, 2 – еластично-колагеновий шар, 3 – лейкоцити, 4 – лімфоцити, 5 – фібробласти, 6 – плазмоцити

лій і еластично-колагеновий шар збережені. У тканинах є незначна кількість ПмЯЛ ($5,25 \pm 0,36$ на СТП). Кількість лімфоцитів статистично істотно зросла ($5,75 \pm 0,53$ на СТП, $p < 0,05$) і переважала таку в контрольній групі ($p < 0,05$). Виявлені також фібробласти ($1,87 \pm 0,35$ на СТП) і плазматичні клітини ($1,75 \pm 0,25$ на СТП). Це свідчить, що у контрольній групі з'являються ознаки стихання запального процесу та ініціації специфічного клітинного захисту. Водночас у дослідній групі виявлені прояви адекватної імунної відповіді та розвитку репаративної регенерації, на що вказує наявність у тканинах, структура яких відновлюється, плазматичних клітин, фібробластів.

Отже, проведені дослідження дозволяють підсумувати, що промивання очеревинної порожнини розчином декаметоксину для лікування ГП в експерименті спричиняє пригнічення реакції клітинних механізмів захисту. Прояви активації неспецифічної ланки захисту зазначені лише через 12 год, а прояви ініціації спе-

цифічної ланки – через 24 год. Протягом 48 год не виявлені ознаки процесів регенерації. Це підтверджує дані дослідників, які не рекомендують використовувати антисептики для санації очеревинної порожнини [36,37].

Інтраочеревинне уведення інтерферону $\alpha 2b$ після санації очеревинної порожнини розчинами антисептиків в експерименті сприяє прискореній активації механізмів захисту і їхньому адекватному функціонуванню. Через 6 год спостерігаються ознаки адекватної реакції неспецифічної ланки клітинного захисту на тлі менш виразних запальних змін парієтальної очеревини. Через 12 год виявляються ознаки активації специфічної ланки, а через 48 год – ознаки розвитку процесів регенерації.

У підсумку зауважимо, що, на нашу думку, застосування антисептиків для промивання очеревинної порожнини все ж має незаперечну перевагу перед сольовими розчинами – знищення мікрофлори чи пригнічення її життєдіяльності. Негативний вплив на захисні механізми може бути усунений через їх стимулювання, зокрема, шляхом інтраочеревинного уведення після закінчення санації інтерферону $\alpha 2b$. Результати експериментальних досліджень свідчать про можливість і доцільність використання такого способу лікування ГП у хворих за клінічних умов.

Матеріали, викладені у даному розділі, відображені у 10 друкованих роботах і 2 патентах на корисну модель:

1. Гринчук АФ, Гринчук ФВ, Полянський ІЮ. Об'єктивна діагностика поширеності гострого перитоніту. Харківська хірургічна школа. 2017;1:31-4.
2. 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.
3. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ. Об'єктивна діагностика поширеності перитоніту. В: Матеріали ІV 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.

4. 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.
5. Гринчук АФ, Максименюк ДВ, Гринчук ФФ. Визначення оптичних характеристик очеревини за умов розвитку експериментального перитоніту. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». 2017;19:604.
6. Grynychuk AF, Grynychuk FF. The research of the new method of assessing the prevalence of peritonitis. Problems of biology and medicine. 2017;2(1(95)):75.
7. 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.
8. 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.
9. Grynychuk 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.
10. Grynychuk AF. Peritoneal debridement using interferon a2b 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.
11. 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.

12. 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.

РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТУВАННЯ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ І ПРОГНОЗУВАННЯ УСКЛАДНЕНЬ, ЯК ОСНОВА ВИБОРУ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

5.1 Використання оптичних методів для діагностування гострої хірургічної патології

Своєчасно встановлений правильний діагноз вважають основною запорукою успішного лікування будь-якого захворювання. Особливістю діагностування в невідкладній, зокрема, абдомінальній хірургії є необхідність швидких рішень, не зрідка заснованих на досить обмеженому обсязі клінічних даних. Заразом основні клінічні критерії запально-деструктивних захворювань органів черевної порожнини (біль у животі, напруження черевної стінки, позитивні симптоми подразнення очеревини, фебрильна температура тіла тощо) є неспецифічними. Жоден симптом не вказує на конкретну патологію і може виникати у пацієнтів з іншими захворюваннями. Патогномонічні симптоми хірургічної патології нечисленні, до того ж не є абсолютно специфічними.

Необхідною складовою діагностичної програми є допоміжні обстеження. Втім головні лабораторні критерії гострої хірургічної патології (зміни вмісту лейкоцитів та їх форм у крові, кількість С-реактивного білка) також неспецифічні. Зміни біохімічних показників (білок, сечовина, креатинін тощо) вказують на наявність певних порушень метаболізму, а не на їх причини. Променеві методи діагностики мають обмежене значення. Зокрема, оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, як метод, що його можна використати майже у кожного хворого, виявляє, здебільшого, тільки ознаки перфорації порожнистого органу чи кишкової непрохідності. Сонографічне обстеження на сучасному обладнанні має значно ширші, проте, теж обмежені можливості. Використання комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії часто потребує певної підготовки, часу на яку за умов ургентної хірургії часто немає. Значну діагностичну цінність має діагностична відеолапароскопія, яка може трансформуватися в повноцінне хірургічне втручання. Але навіть у суто діагностичній ролі ця процедура є хірургічним втручанням зі своїми протипоказаннями і ризиками.

Цілком зрозуміло, що кожен з відомих методів діагностування має певні недоліки, а результати не завжди достовірні. Тому напрацювання нових діагностичних методів залишається актуальним завданням науковців.

Для демонстрації можливих похибок діагностики на різних етапах обстеження хворих наводимо клінічний приклад.

Хвора Р., 57 років, медична карта № 9520. Звернулася до дільничного лікаря зі скаргами на негострий, не надто виразний біль у правому верхньому квадранті живота. Дільничний лікар запідозрив загострення холециститу і скерував пацієнтку на обстеження в обласний діагностичний центр. У лабораторних показниках суттєвих відхилень від норми не виявлено. Протягом ультразвукової сонографії виявлені ознаки хронічного калькульозного холециститу. Хворій рекомендовано планове хірургічне лікування. Через 4 дні після обстеження на тлі, загалом, задовільного самопочутті у хворої в ділянці пупка відкрилася нориця, через яку виділявся каловий вміст. Втім по допомогу вона не звернулася. Ще через 6 днів у хворої виникло нестримне блювання, з приводу чого вона звернулася по допомогу і була госпіталізована. Протягом обстеження встановлений діагноз: защемлена пупкова грижа, гостра кишкова непрохідність, зовнішня калова нориця. В екстреному порядку виконана операція: радикальна операція защемленої пупкової грижі, резекція тонкої кишки, великого сальника, назогастроінтестинальна інтубація, дренажування очеревинної порожнини. Призначене комплексне лікування, результатом якого стало одужання хворої.

Наведений приклад наочно демонструє можливість виникнення нетипової клініки, разом, недостатню діагностичну цінність поширених допоміжних методів. Попри це, дана клінічна ситуація засвідчує діагностичну помилку, зумовлену, на нашу думку, переоцінкою результатів допоміжних методів лікарем на догоспітальному етапі. Водночас зауважимо, що необхідність диференціювання защемлених гриж і гострого чи хронічного холециститу є досить рідкісною. Значно частіше у практичній діяльності виникає необхідність диференціювати іншу патологію, зокрема, перфораційні виразки і гострий холецистит чи панкреатит, гострий апендицит і гострий холецистит, тактика лікування яких суттєво відрізняється.

Для вдосконалення допоміжних діагностичних методів автори пропонують різноманітні засоби, засновані на використанні певних фізичних ефектів або на їх поєднанні [252]. Привертають увагу дослідження оптичних характеристик складових крові, автори яких зазначають діагностичні можливості застосування спектрофотометрії, полярометрії тощо [253,254].

Нами вивчена можливість використання з диференційно діагностичною метою визначення спектрів люмінесценції плазми венозної крові, зміни яких, за даними літератури [253], супроводжують розвиток деяких патологічних станів. Об'єктом дослідження стали 36 пацієнтів з деструктивними формами ГХЗ, серед яких було 15 випадків гострого холециститу, 11 – деструктивного апендициту, 5 – защемлення грижі та 5 випадків перфораційної гастродуоденальної виразки. Контролем була плазма крові здорових донорів.

У спектрах люмінесценції плазми крові здорових людей в області довжин хвиль $\lambda = 466-476$ нм зазначений питомий максимум інтенсивності, локалізований на довжинах хвиль $\lambda = 474-475$ нм (рис. 5.1). Водночас у обстежених хворих максимальні показники потужності люмінесценції в цій області зміщені в короткохвильовий діапазон, починаючи з довжини хвилі $\lambda = 473$ нм. Заразом абсолютні параметри інтенсивності люмінесценції були значно нижчими, ніж у здорових донорів.

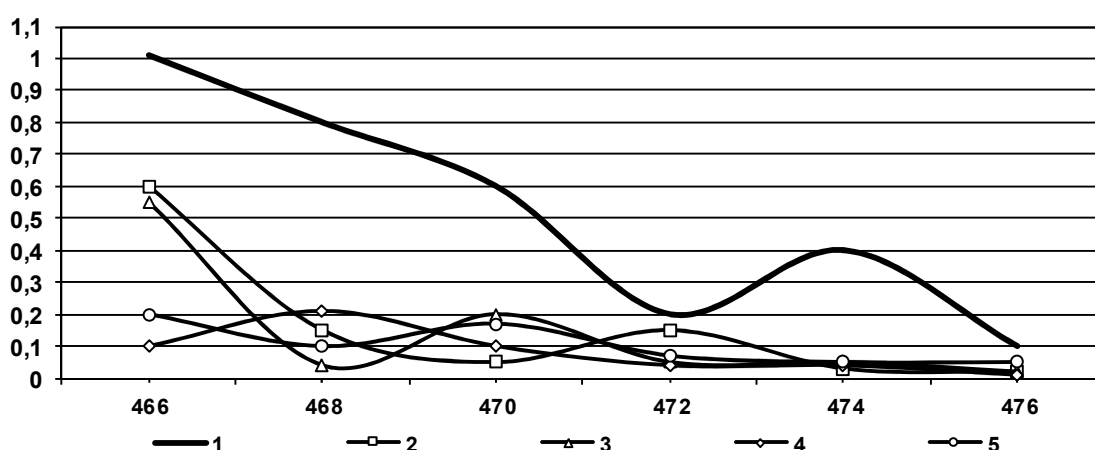


Рис. 5.1 Розподіл спектрів люмінесценції плазми венозної крові в області довжин хвиль $\lambda = 466-476$: 1 – донори, 2 – гострий апендицит, 3 – гострий холецистит, 4 – перфораційна виразка, 5 – защемлена грижа.

Попри це привернули увагу відмінності спектрального розподілу пікових значень інтенсивності люмінесценції, зауважені за різних захворювань. Зокрема, у разі гострого апендициту максимальні параметри були на довжині хвилі $\lambda = 472$ нм, за перфораційних виразок – на довжині хвилі $\lambda = 468$ нм, за гострого холециститу та защемлених гриж найбільша інтенсивність зазначена на довжині хвилі $\lambda = 470$ нм. Це вказує, що в певних ситуаціях розроблений метод можна використовувати з метою диференційного діагностування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини.

Для демонстрації його інформативності та доцільності використання в таких випадках наводимо клінічні спостереження.

Хворий М., 44 роки, медична карта № 12153, надійшов у екстреному порядку зі скаргами на біль у верхній частині живота. Протягом фізикального обстеження виявлено: пульс – 96 за 1 хв, АТ 120/70 мм рт ст. Язик сухий; живіт дещо надутий, болючий і резистентний у верхній частині, тут же позитивні симптоми подразнення очеревини; печінкова тупість збережена; перистальтика кишок ослаблена. Лейкоцити – 25×10^9 /л, паличкоядерні – 26%, решта показників без особливостей. Виконана оглядова рентгенографія органів черевної порожнини, вільний газ, чаші Клойбера не виявлені. Максимум інтенсивності люмінесценції плазми крові, який становив 0,22, виявлений на довжині хвилі $\lambda = 468$ нм. Запідозрена перфорація гастродуоденальної виразки. Виконана екстрена операція, протягом якої виявлена перфорація виразки передньої стінки цибулини ДПК. Проведено висічення виразки за Джадом, стовбутова ваготомія, санація і дренивання очеревинної порожнини. Патогістологічний висновок № 22306-309: хронічна виразка. Призначено комплексне лікування, післяопераційний період без ускладнень, хворий виписаний на амбулаторне лікування.

Наведений випадок демонструє атипову клінічну картину у хворого на перфораційну виразку ДПК. Привертає увагу відсутність фізикальних і рентгенологічних проявів перфорації. Клінічна картина нагадувала таку за гострого панкреатиту, в разі якого хірургічне втручання не показане. Водночас параметри інтенсивності люмінесценції свідчили на користь наявності перфораційної виразки.

Хворий Ж., 22 роки, медична карта № 18429, надійшов у екстреному порядку зі скаргами на біль внизу живота. Болі розпочалися без видимої причини у всьому животі, було п'ятиразове блювання. Протягом фізикального обстеження виявлено: пульс – 70 за 1 хв, АТ 120/70 мм рт ст. Язик вологий; живіт звичайного вигляду, бере участь у акті дихання, пальпаторно – незначна болючість і ригідність над лоном, симптоми подразнення очеревини слабо позитивні; перистальтика кишок звичайна. Лейкоцити $16,4 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 14%, загальний білірубін – 23,1 мкм/л, решта показників без особливостей. Максимум інтенсивності люмінесценції плазми крові, який становив 0,15, виявлений на довжині хвилі $\lambda = 472$ нм. Через неясність клінічної картини хворому призначені спазмолітики (ношпа, платифілін). Інтенсивність болю дещо зменшилася. Повторні аналізи крові: лейкоцити – $18 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 10%; лейкоцити – $12 \times 10^9/\text{л}$, паличкоядерні – 10%. Біль перемістився і локалізувався у правій клубовій ділянці, де визначалося напруження черевної стінки і позитивні симптоми подразнення очеревини. Хворий прооперований. Виявлений гострий флегмонозний апендицит (патогістологічний висновок № 1235-102). Виконана апендектомія. Післяопераційний перебіг без ускладнень. Хворий виписаний на амбулаторне лікування.

Наведений випадок демонструє атипову клінічну картину у хворого на гострий апендицит. Клінічні прояви (локалізація болю, багаторазове блювання), збільшення вмісту білірубіну давали підстави підозрювати кишкову інфекцію. Привертає увагу, що позитивний ефект від уведення спазмолітиків, зменшення кількості лейкоцитів і вмісту паличкоядерних нейтрофілів сприяли затримці хірургічного втручання. Водночас параметри інтенсивності люмінесценції дозволяли запідозрити наявність гострого апендициту.

Отже, викладене свідчить, що точність діагностування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, які є основною причиною розвитку гострого перитоніту, можна збільшити за допомогою запропонованого способу, котрий заснований на визначенні інтенсивності люмінесценції плазми венозної крові. Оптимізація діагностики сприяє вчасному розпізнаванню окремих захворювань, що дозволяє у сумнівних випадках обирати адекватну тактику лікування.

5.2 Об'єктивне визначення поширеності гострого перитоніту за клінічних умов

Проведене в експерименті дослідження відмінностей ширини зони розсіювання лазерного променя очеревиною за різних форм гострого перитоніту (ГП), дані щодо якого наведені у розділі 4.1, засвідчили можливість використання показника для об'єктивного оцінювання наявності запальних змін парієтальної очеревини. Зауважимо, що таке оцінювання важливе не лише як компонент визначення тяжкості ГП. Визначення його поширеності має вагоме значення як складова вибору обсягу інтраопераційних заходів, зокрема, застосування дренажів.

Водночас питання дренування очеревинної порожнини в літературі висвітлені досить неоднозначно. Потреба в дренажах є предметом тривалих незавершених дискусій. Якщо в разі наявності інтрачеревного абсцесу дренування його порожнини вважають еталонним заходом [46,47,180,200], то в разі невідмежованого перитоніту позиції авторів часто різні, ба більше, полярні. Частина авторів заперечують необхідність дренування і вважають, що залишення дренажів є контрпродуктивним, оскільки сприяє, за їхніми даними, виникненню післяопераційних ускладнень [41,183-185]. На противагу таким поглядам значна частина дослідників вважають залишення дренажів абсолютно показаним не лише з лікувальною, але й з профілактичною метою [5,6,7,15,46,47,48,186-190].

Ми вважаємо, що дренування очеревинної порожнини за умов ГП є обов'язковим складником хірургічного втручання. Ми згодні з думкою, що численні позитивні наслідки такого лікувального заходу, серед яких відтік інфікованого токсичного перитонеального вмісту, створення можливості, на підставі оцінки кількості та властивостей виділень, для контролю за перебігом запального процесу та вчасним виявленням розвитку інтраабдомінальних ускладнень, перевищують ймовірні негативні наслідки.

Водночас не можемо не погодитися з думкою авторів [42,190], які вважають, що оцінювання ефективності дренування потребує створення певних стандартизованих підходів до їх застосування, які донині відсутні. І дійсно, вибір діля-

нок, що потребують дронування, кількості дренажів базуються, здебільшого, на особистому досвіді хірурга. Оцінювання наявних змін тканин, потенційної можливості повторного скупчення ексудату є досить суб'єктивним і суттєво впливає на оцінювання результатів застосованого обсягу інтраопераційних заходів. Тому напрацювання методу, що дозволив би об'єктивно визначати поширеність ГП сприятиме оптимізації вибору таких заходів.

Для визначення ефективності напрацьованого в експерименті способу оцінки поширеності ГП (патент № 116220) нами обстежено 28 хворих. Причинами ГП були гострий апендицит – 9 хворих, перфорація гастродуоденальної виразки – 7, гострий холецистит – 8, гостра кишкова непрохідність – 4 хворих. Місцевий перитоніт діагностований у 12 випадках, дифузний – у 9, розлитий – у 7 випадках. Серозний ексудат виявлений у 7 хворих, гнійний – у 9, а в решти – змішаний.

Після евакуації перитонеального вмісту і промивання очеревиної порожнини 0,9% розчином натрію хлориду проводили опромінення парієтальної очеревиної лазерним променем, джерелом якого був світлодіодний монохроматичний лазер, що випромінює на довжині хвилі $\lambda = 0,63$ мкм. Відстань від джерела до очеревиної становила 8-15 см, що залежало від індивідуальних анатомічних особливостей, але в одного пацієнта була сталою.

Встановлено, що абсолютні показники ширини зони розсіювання очеревиною суттєво відрізнялися (рис. 5.2). Параметри показника закономірно були найменшими на незмінній очеревиноі. Статистично істотних відмінностей за різного поширення ГП не було.

Порівняння ширини зони розсіювання за різних форм ексудату виявило (рис. 5.3), що показники в разі наявності гнійного випоту очікувано були найвищими. Суттєвих відмінностей показників за наявності серозного і змішаного ексудату не було.

Відносний критерій (відношення між шириною зони розсіювання лазерного променя запально зміненою і незміненою очеревиною), котрий, як засвідчили результати експериментів (рис. 4.4), змінюється чіткіше, в залежності від наявності чи відсутності запалення очеревиної, у хворих відрізнявся з питомими закономір-

ностями (рис. 5.4). Статистично істотних відмінностей між місцевим, дифузним та розлитим перитонітом не було. Найнижчий показник за місцевого перитоніту пояснюється найбільшою кількістю випадків серозного і змішаного ексудату.

Натомість за різних видів ексудату параметри відносного показника істотно відрізнялися (рис. 5.5). Найвищі значення спостерігали за гнійного перитоніту, що підтвердило експериментальні дані. Отож результати клінічних спостережень свідчать про можливість використання запропонованого способу для оцінки поширеності ГП у хворих.

Зауважимо, що напрацьований нами метод не позбавлений, все ж таки, деякого суб'єктивізму. Це стосується необхідності візуального оцінювання незмінної очеревини. Через це можуть виникати певні проблеми за умов тотального її ураження. В таких випадках слід керуватися зворотним правилом. Тобто, параметри показників відношення ширини зони розсіювання між різними ділянками очеревини менші за 1,5 будуть свідчити про їхнє ураження запальним процесом.

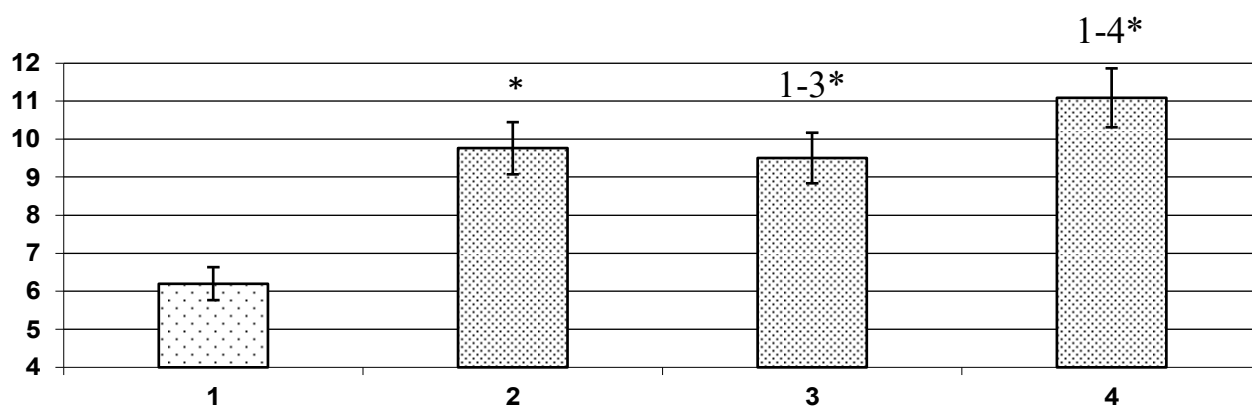


Рис. 5.2 Показники ширини зони розсіювання лазерного променя парієтальною очеревиною (мм) у хворих за різних форм гострого перитоніту: 1 – незмінена очеревина, 2 – місцевий перитоніт, 3 – дифузний перитоніт, 4 – розлитий перитоніт

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності p між прилеглими і зазначеними групами $< 0,05$ (наведені тільки статистично суттєві відмінності).

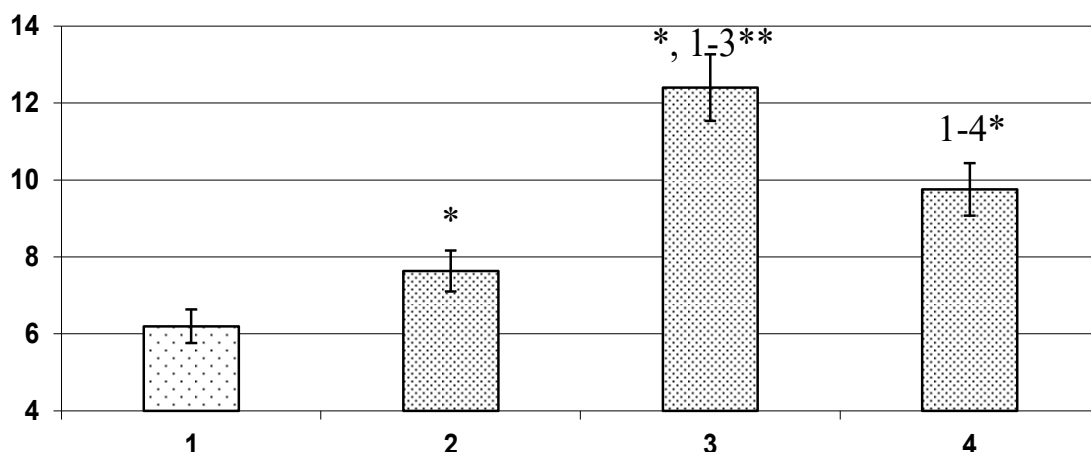


Рис. 5.3 Показники ширини зони розсіювання лазерного променя парієтальною очеревиною (мм) у хворих на гострий перитоніт за різних форм перитонеального ексудату: 1 – незмінена очеревина, 2 – серозний ексудат, 3 – гнійний ексудат, 4 – змішаний ексудат

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності p між прилеглими і зазначеними групами $< 0,05$, ** - $< 0,01$ (наведені тільки статистично суттєві відмінності).

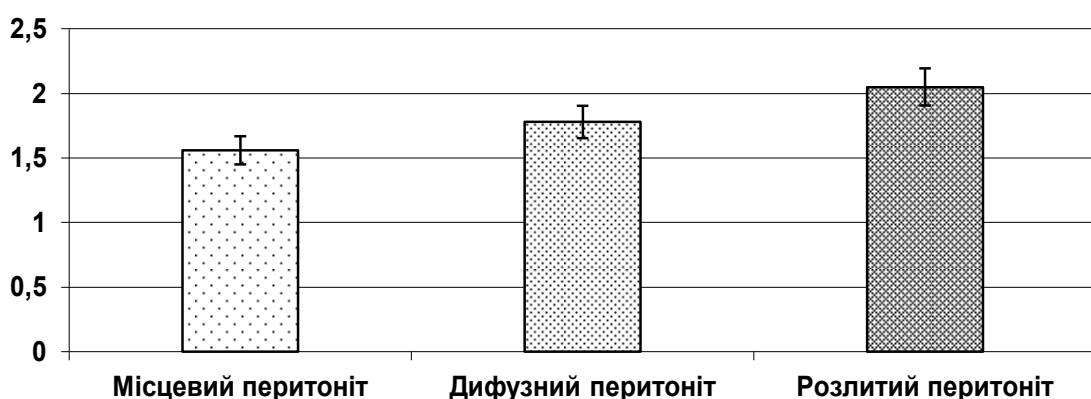


Рис. 5.4 Відношення показників ширини зони розсіювання лазерного променя запально зміненою та незміненою парієтальною очеревиною у хворих за різних форм гострого перитоніту

У такий же спосіб можна виявляти незмінені ділянки – визначати відношення показника між явно візуально зміненою очеревиною та сумнівною. Якщо показник буде перевищувати 1,5, сумнівна ділянка визнається запально зміненою. В разі нижчих параметрів, сумнівну ділянку слід визнавати не зміненою.

Наприкінці зазначимо, що навіть з урахуванням певної суб'єктивності методу, його використання дозволяє значно збільшити об'єктивність оцінювання

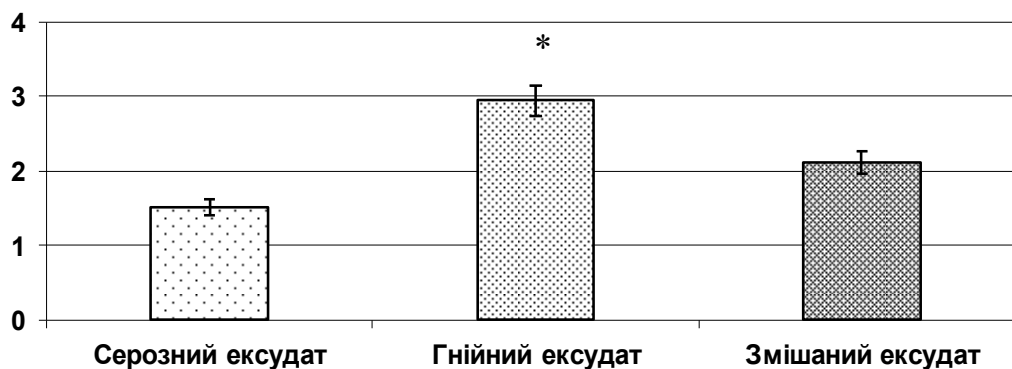


Рис. 5.5 Відношення показників ширини зони розсіювання лазерного променя запально зміненою та незміненою парієтальною очеревиною у хворих на гострий перитоніт за різних форм перитонеального ексудату

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності p між прилеглими групами $< 0,05$ (наведені тільки статистично суттєві відмінності).

поширеності запального процесу в очеревинній порожнині. Застосування методу сприяє чіткішому визначенню показань до вибору певного обсягу інтраопераційних заходів. Це створює передумови для об'єктивного діагностування поширеності ГП, відповідно – для коректного порівнювання ефективності методів лікування.

5.3 Прогнозування виникнення ускладнень, як основа вибору тактики лікування хворих на гострий перитоніт

Важливим елементом вибору лікувальної тактики за умов ГП є достовірне прогнозування можливості виникнення післяопераційних ускладнень, що дає змогу застосовувати відповідні профілактичні заходи [21,137,138,143]. Для цього запропоновані численні методи, які базуються на урахуванні різноманітних показників [119-138,255,256]. Проте через різні причини, серед яких складність застосування, низька інформативність тощо, жоден з них не знайшов достатнього визнання. Часто для прогнозування наслідків лікування пропонують використовувати шкали APACHE, SAPS, SOFA та ін. [4,11,12,22], які, однак, не враховують осо-

близькості розвитку запального процесу в очеревинній порожнині. Для оцінювання ризику смерті загальнохірургічних пацієнтів запропонована шкала P-POSSUM [257], котра також не відрізняється специфічністю.

Низка прогностичних систем запропоновані для окремих видів ГП. Це, до прикладу, Peritonitis Severity Score (перфорація лівої половини ободової кишки) [139], Boey Score, Jabalpur Index, Hacettepe Score, PULP Score (перфорація гастродуоденальних виразок) [140-142] тощо. Втім означені шкали є вузькоспрямованими.

Універсальними шкалами специфічними для абдомінального сепсису є PIPAS, WSES Sepsis Severity Score [114,115]. Втім зазначено, що жодна таких з прогностичних систем не є достатньою, оскільки дозволяють оцінити тільки ступінь органної дисфункції і можливість смерті хворих [258-260].

У світі широко визнаний Мангаймський перитонітний індекс (МПІ) [116]. Автори здебільшого погоджуються, що цей індекс досить точно визначає тяжкість ГП [261,262]. Однак його параметри можуть бути дещо суперечливими. Зокрема, до 24 год від часу виникнення, гнійний апендикулярний перитоніт у межах однієї анатомічної ділянки в жінки віком 51 рік оцінюється в 26 пунктів. Водночас серозний ГП у межах 3 ділянок очеревинної порожнини внаслідок перфорації виразки шлунка в чоловіка такого ж віку оцінюється в 11 пунктів, а гнійний ГП такого ж походження і поширеності в чоловіка віком 49 років – у 12 пунктів. Отож дослідники небезпідставно висловлюють побажання щодо його вдосконалення, яке дозволило би збільшити прогностичну надійність [117,118]. Утім такі специфічні щодо ГП шкали, як Peritonitis Index Altona [117], Combined Peritonitis Score [118], також оцінюють тяжкість ГП, а не ризик виникнення окремих ускладнень. Abdominal Reoperation Predictive Index [144] дає змогу уточнити показання до виконання релапаротомії, але не передбачити виникнення ускладнень.

Важливо, на нашу думку, що переважна більшість прогностичних шкал дозволяє визначати ризик виникнення ускладнень лише після операції. Це обмежує можливість обґрунтованого застосування профілактичних заходів уже протягом передопераційного підготування. Отож питання розробки інформативної прогностичної шкали залишається актуальним.

З цією метою нами проведений ретроспективний аналіз наслідків лікування 169 хворих на гостру хірургічну патологію, ускладнену різними формами ГП, віком від 17 до 84 років. Чоловіків було 98, жінок – 71. Серед них був 51 випадок гострого апендициту, 26 – гострої кишкової не пухлинної непрохідності, 23 – перфораційних гастродуоденальних виразок, 16 – защемленої грижі, по 13 – гострого холециститу і раку ободової кишки, ускладненого кишковою непрохідністю, 4 – акушерсько-гінекологічної патології, по 3 – перфорації і травми тонкої кишки, по 2 – гострого панкреатиту і післяопераційного перитоніту та 2 випадки іншої патології. Місцевий перитоніт діагностований у 45 хворих, дифузний – у 53, розлитий – у 57, загальний – у 13 хворих.

У 79 пацієнтів були післяопераційні ускладнення, серед яких 24 випадки запалення і нагноєння рани, 5 – евентерацій, 14 – інтраабдомінальних інфільтратів і абсцесів, 18 – неспроможності кишкових швів, 18 – триваючого перитоніту. Померли 39 хворих. У 123 хворих діагностовано супутні захворювання.

Аналізували клінічні та антропометричні дані, результати лабораторних методів, параметри МПІ [116], класу поєднаної патології (КПП) [143], вік. Вплив факторів визначали за допомогою дисперсійного аналізу.

Клінічні прояви перитоніту до операції оцінювали у пунктах: місцевий перитоніт – 2, дифузний – 4, розлитий чи загальний – 6 пунктів. Для створення можливості математичної обробки наявність і тяжкість ускладнень оцінювали в такий спосіб: 0 – відсутність післяопераційних ускладнень, 1 – запальні ранові ускладнення, 2 – нагноєння рани і евентрація, 3 – обмежені інтраабдомінальні ускладнення, 4 – неспроможність швів і поширений перитоніт, 5 – системні ускладнення, що спричиняли смерть. Числові характеристики хірургічним захворюванням надані згідно з результатами однофакторного дисперсійного аналізу (рис. 5.6).

Слід зазначити, що майже всі дослідники питання прогнозування післяопераційних ускладнень засновують власні методики на певній комбінації клінічних і лабораторних критеріїв. Досить часто оцінювальні системи містять параметри ві-

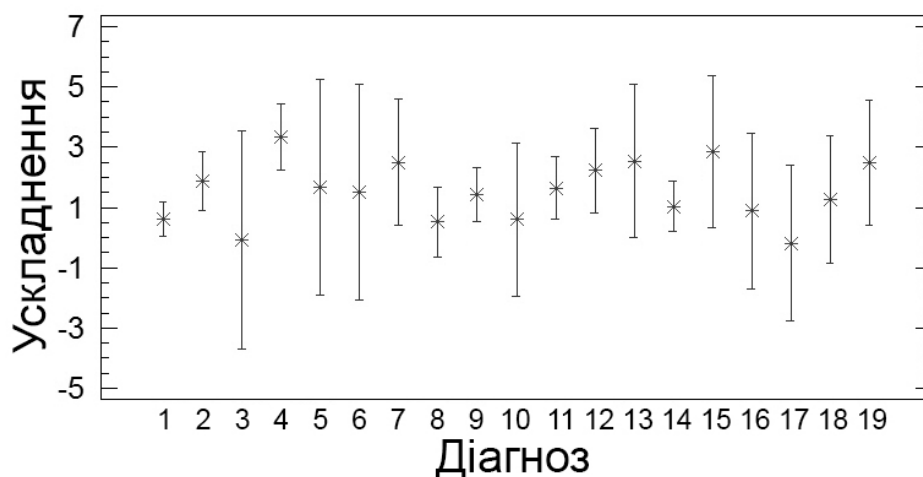


Рис. 5.6 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від виду основного захворювання (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі): 1 – гострий апендицит, 2 – гострий деструктивний холецистит, 3 – гострий простий холецистит, 4 – рак ободової кишки з непрохідністю, 5 – перфорація пухлини шлунка, 6 – виразкова кровотеча, 7 – хвороба Крона, 8 – не пухлинна гостра кишкова непрохідність без некрозу, 9 – не пухлинна гостра кишкова непрохідність з некрозом, 10 – защемлена грижа без некрозу, 11 – защемлена грижа з некрозом, 12 – мезентеріальний тромбоз, 13 – післяопераційний перитоніт, 14 – перфораційні виразки, 15 – гострий панкреатит, 16 – акушерська патологія, 17 – гінекологічна патологія, 18 – перфорація тонкої кишки, 19 – травма живота з розривом внутрішніх органів.

ку хворих, тривалості захворювання, пульсу, артеріального тиску, загального і біохімічного аналізів крові тощо. Зауважимо, що декотрі показники, як от, тривалість захворювання, є досить суб'єктивними і через це, на нашу думку, використовувати їх недоцільно. На параметри стану серцево-судинної системи, окрім агентів самого перитоніту, впливає значна кількість чинників, внаслідок чого показники відрізняються значною індивідуальною варіабельністю. Тому ми зосередились на аналізі чинників, які менше піддаються дії суб'єктивних впливів.

Ми не виявили статистично істотних відмінностей частоти ускладнень у різних вікових групах (рис. 5.7), $f=1,71$, $p=0,07$.

Не виявили також істотної залежності частоти і тяжкості розвитку ускладнень від загальної кількості лейкоцитів (рис. 5.8), $f=1,14$, $p=0,28$.

З подібними закономірностями розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень залежав від умісту паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів (рис. 5.9) і лімфоцитів (рис. 5.10). Показники f-критерію становили, відповідно 1,18 ($p=0,29$) та 0,94 ($p=0,55$).

Не відрізнялись прогностичною значущістю й основні біохімічні показники, які зазвичай використовують у різноманітних шкалах. Зокрема, не виявлено статистично істотних змін розподілу параметрів тяжкості ускладнень, залежно від вмісту глюкози (рис. 5.11), $f=1,0$, $p=0,49$.

Так само розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень змінювався залежно від кількості загального білка (рис. 5.12), сечовини (рис. 5.13), креатиніну (рис. 5.14). Показники f-критерію для загального білка становили 1,83 ($p=0,07$), для сечовини – 1,28 ($p=0,16$), для креатиніну – 2,28 ($p=0,09$). Це стосується також і показників коагулограми. Показники f-критерію для протромбінового індексу становили 0,66 ($p=0,84$), для часу рекальцифікації плазми – 0,71 ($p=0,82$), для фібриногену 1,12 ($p=0,37$).

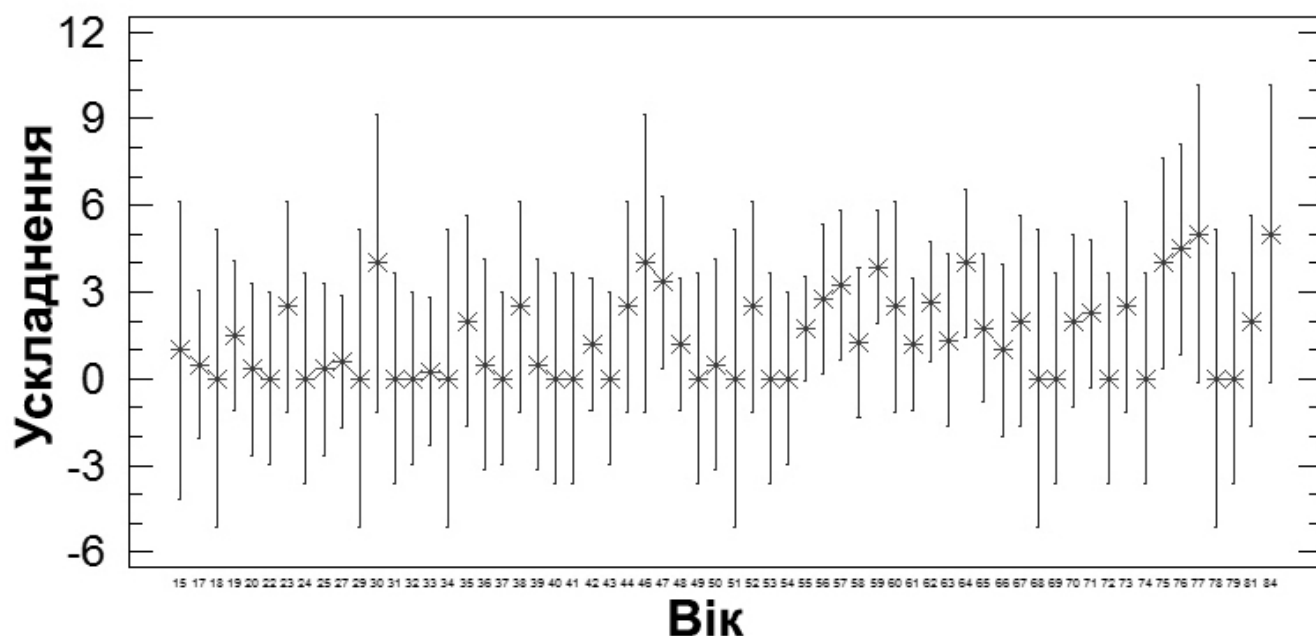


Рис. 5.7 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від віку хворих (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі)

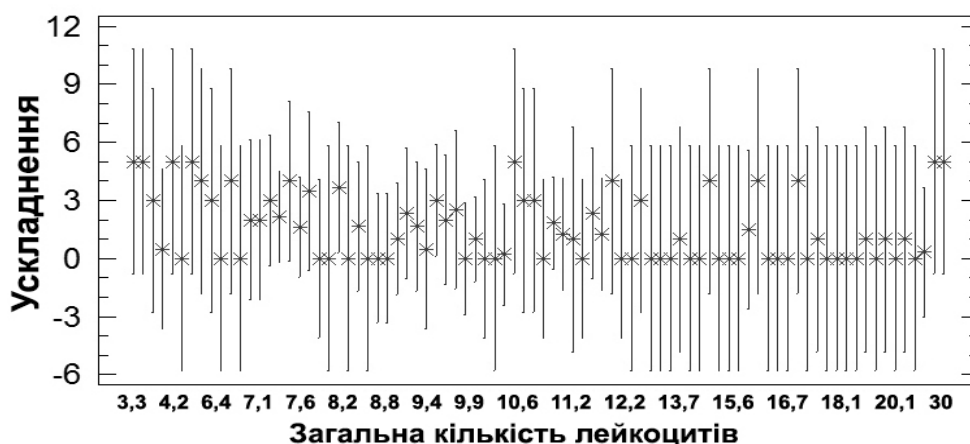


Рис. 5.8 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від загальної кількості лейкоцитів (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі)

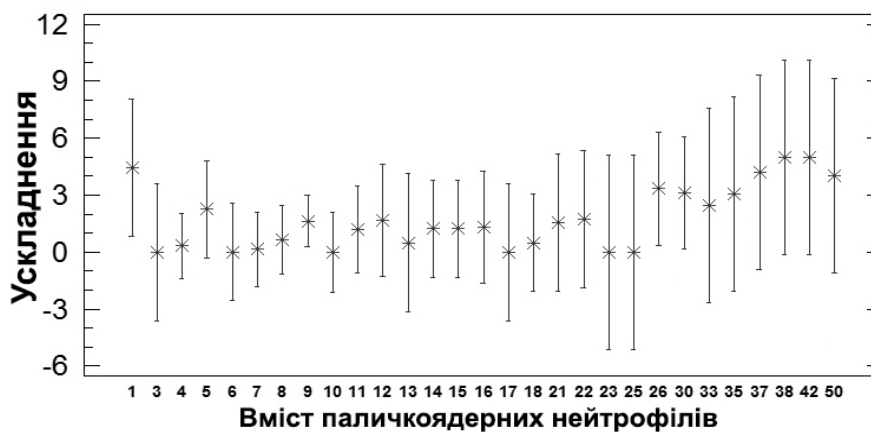


Рис. 5.9 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від відносної кількості паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі)

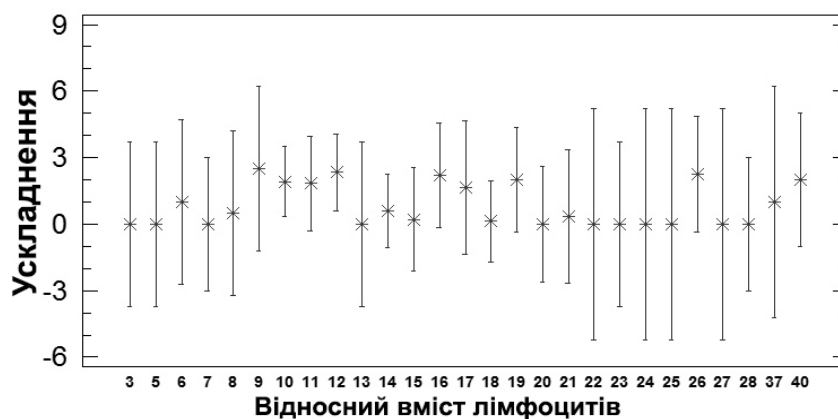


Рис. 5.10 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від відносної кількості лімфоцитів (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі)

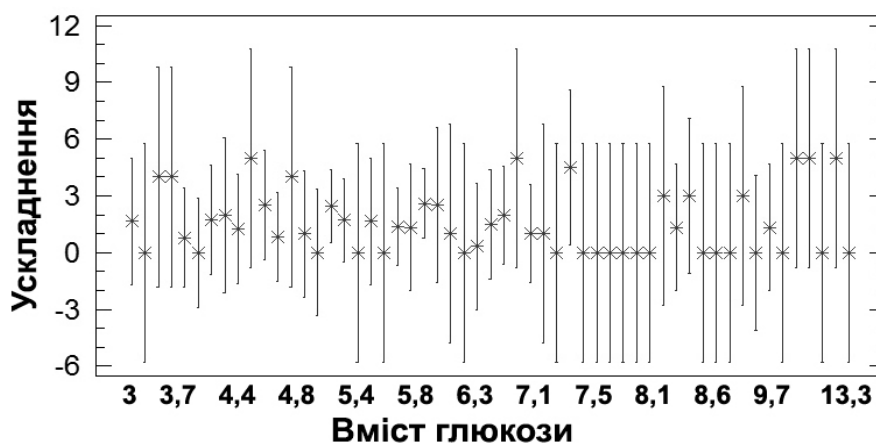


Рис. 5.11 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від вмісту глюкози (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі)

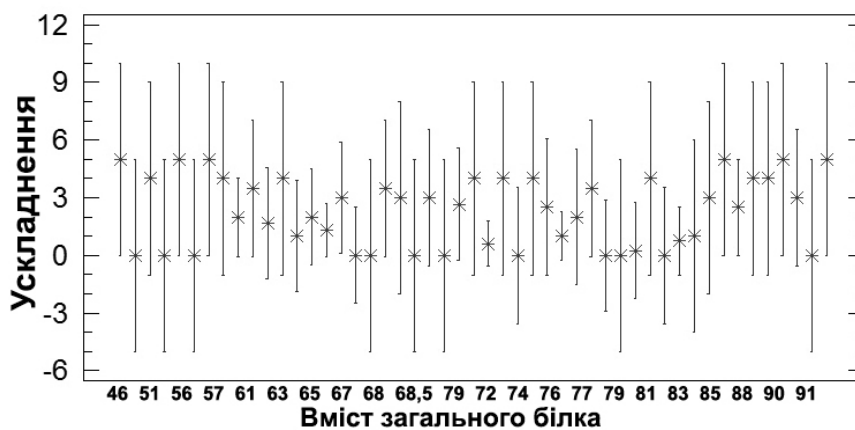


Рис. 5.12 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від вмісту загального білка (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі)

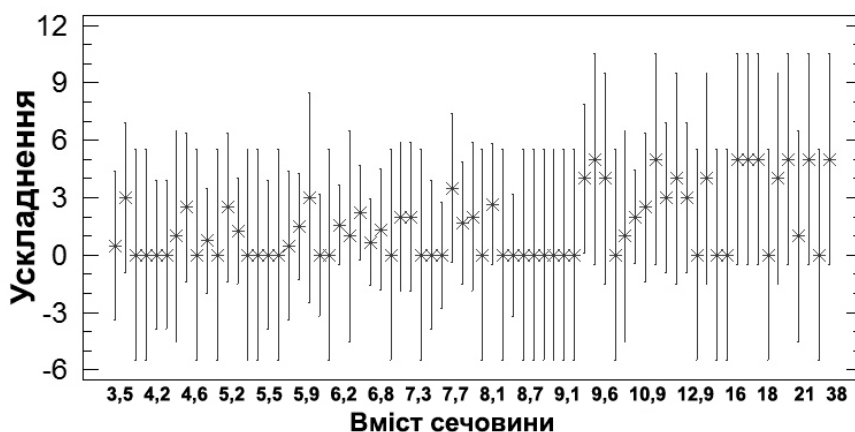


Рис. 5.13 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від вмісту сечовини (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі)

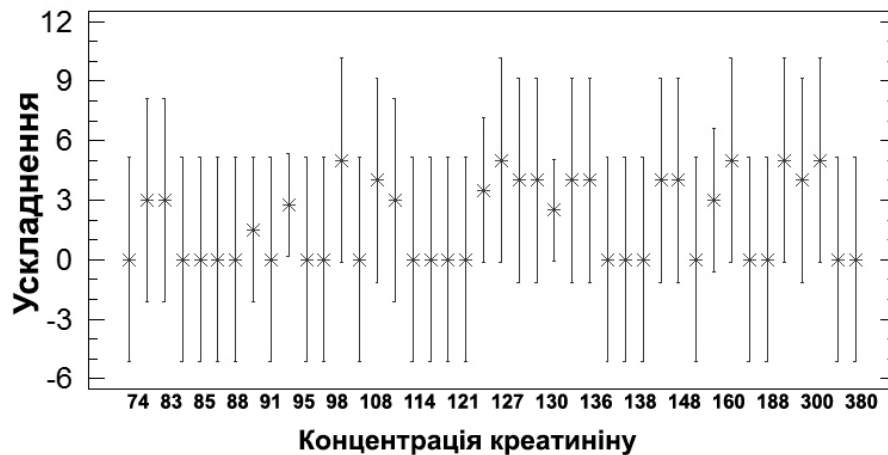


Рис. 5.14 Розподіл параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від вмісту креатиніну (середні величини та 95% довірчі інтервали Т'юкі)

Отож проведений аналіз засвідчив недоцільність застосування означених показників для прогнозування післяопераційних ускладнень. Натомість вірогідніші дані отримані нами при аналізі інших, суто клінічних чинників. Зокрема, високим внеском у дисперсію параметрів тяжкості ускладнень відрізнялися показники хірургічного захворювання ($f=26,36$, $p=0,000$). Подібним чином на розподіл ускладнень впливали клінічні параметри перитоніту ($f=14,47$, $p=0,000$) і класу поєднаної патології ($f=15,98$, $p=0,000$).

З урахуванням проведеного аналізу нами розроблена шкала, згідно з якою прогнозування проводимо в два етапи. На першому етапі, до операції, у шкалу відібрані такі показники: характер основного захворювання і перитоніту, параметри КПП (табл. 5.1). Результати дисперсійного аналізу (табл. 5.2) засвідчили статистично істотну залежність розподілу показників тяжкості післяопераційних ускладнень від обраних для прогнозування.

За сумою пунктів, визначеною згідно з шкалою, хворих попередньо 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 (рис. 5.15). Таке виділення груп ризику дозволяє застосовувати необхідні заходи з профілактики розвитку ускладнень вже на етапі передопераційного підготування хворих.

Таблиця 5.1

Шкала для передопераційного прогнозування виникнення ускладнень

№ за/п	Критерії	Пункти
Характеристики хірургічної патології		
1.	Гострий апендицит, гострий простий холецистит, гінекологічна патологія, кишкова обструкція (не пухлинна) без некрозу.	1
2.	Кишкова обструкція (не пухлинна) з некрозом, гострий деструктивний холецистит, перфорація гастродуоденальних виразок, тонкої кишки, пухлин шлунка, гостра виразкова кровотеча, акушерська патологія.	2
3.	Травма живота, пухлина ободової кишки з непрохідністю, хвороба Крона, гострий панкреатит, мезентеріальний тромбоз, післяопераційний перитоніт.	3
Характеристики перитоніту		
4.	Місцевий перитоніт	2
5.	Дифузний перитоніт	4
6.	Розлитий перитоніт	6
Характеристики супутньої патології		
7.	Відсутня	0
8.	Клас поєднаної патології 0	0
9.	Клас поєднаної патології 1	1
10.	Клас поєднаної патології 2	2
11.	Клас поєднаної патології 3	3

Таблиця 5.2

Результати багатofакторного дисперсійного аналізу впливу факторів, відібраних для передопераційного прогнозування, на розвиток післяопераційних ускладнень

Фактори впливу	Сума квадратів відхилень	Число ступенів свободи	Середній квадрат	f-критерій	p
Клас поєднаної патології	27,38	3	9,14	4,79	0,003
Перитоніт	18,31	2	9,16	4,81	0,009
Основний діагноз	69,73	18	3,87	2,03	0,011
Залишкова дисперсія	76,14	45	1,90	-	-
Загальна дисперсія	497,76	168	-	-	-

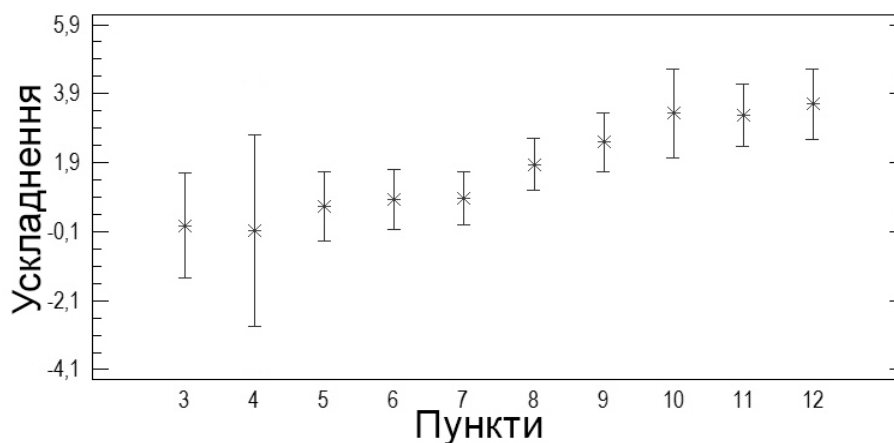


Рис. 5.15 Дисперсія параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від суми пунктів, визначених за розробленою шкалою до операції (середні величини та 95% інтервали Шеффе)

Остаточне визначення ризику проводимо з урахуванням даних інтраопераційної ревізії та лабораторних досліджень. Комплексний аналіз клінічних і лабораторних показників засвідчив, що дисперсія параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень статистично істотно пояснюється внеском показників, представлених у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Результати багатofакторного дисперсійного аналізу впливу факторів, відібраних для остаточного прогнозування, на розвиток післяопераційних ускладнень

Фактори впливу	Сума квадратів відхилень	Число ступенів свободи	Середній квадрат	f-критерій	p
Основний діагноз	12,01	2	6,00	5,88	0,006
Клас поєднаної патології	32,83	3	10,94	10,72	0,000
Мангаймський перитонітний індекс	96,55	26	3,71	3,64	0,0001
Паличкоядерні нейтрофіли	72,61	28	2,59	2,54	0,003
Залишкова дисперсія	41,85	41	1,02	-	-
Загальна дисперсія	363,802	100	-	-	-

На підставі проведеного аналізу створена уточнена шкала для другого етапу прогнозування (табл. 5.4). Кількість пунктів для вмісту паличкоядерних нейтро-

філів обрана згідно з результатами однофакторного дисперсійного аналізу (рис. 5.9). Показники запрограмованої санації очеревинної порожнини включені нами додатково, оскільки повторні операції збільшують ризик виникнення ускладнень [4,11,12,33,162].

Таблиця 5.4

Шкала для другого етапу прогнозування виникнення ускладнень

Критерії	Пункти
Характеристики хірургічної патології	Згідно таблиці 1
Характеристики перитоніту	показник Мангаймського перитонітного індексу
Характеристики супутньої патології	Згідно таблиці 5.1
Вміст паличкоядерних нейтрофілів (%): менше 3, або більше 37	3
26-36	2
4-25	0
Застосування запрограмованої санації	2

Розмежування груп ризику проводимо так: менше 18 пунктів – звичайний, 18-25 пунктів – збільшений (переважно ранові ускладнення), 26-34 пункти – середній (абсцеси, інфільтрати, дифузний перитоніт, неспроможність швів), більше 35 пунктів – високий ризик (тяжкий перитоніт, сепсис), що підтверджено результатами однофакторного дисперсійного аналізу (рис. 5.16). Віднесення конкретного хворого до певної групи дозволяє обґрунтовано використовувати необхідні профілактичні заходи протягом операції та в післяопераційний період.

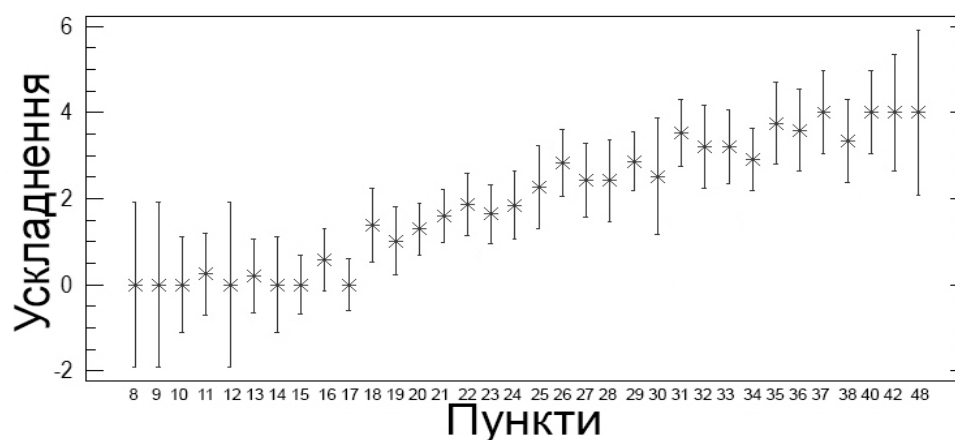


Рис. 5.16 Дисперсія параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень, залежно від суми пунктів, визначених за розробленою шкалою після операції (середні величини та 95% інтервали Т'юкі)

Отже, викладене в даному підрозділі свідчить, що запропонована прогностична шкала дозволяє обґрунтовано виділяти групи низького, середнього і високого ризику виникнення післяопераційних ускладнень у хворих з гострим перитонітом. Проведення прогнозування в два етапи – до та під час операції, дозволяє диференційовано застосовувати профілактичні заходи протягом проведення передопераційного підготування, субопераційно і впродовж післяопераційного лікування.

Підсумовуючи викладене в розділі загалом, зазначимо, що комплексний підхід до діагностування і прогнозування перебігу гострого перитоніту із використанням об'єктивних і обґрунтованих діагностичних засобів, зокрема, напрацьованих нами, сприятиме покращенню наслідків його лікування.

Матеріали, викладені у даному розділі, відображені у 14 друкованих роботах і 2 патентах на корисну модель:

13. Grynchuk AF, Grynchuk FV, Polianskiy Iu. A scale for predicting postoperative septic complications at acute peritonitis. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;2(56(1)):50-3.

14. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ. Прогнозування післяопераційних ускладнень при гострому перитоніті. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):66-8.

15. Гринчук АФ, Гринчук ФВ, Полянський ІЮ. Об'єктивна діагностика поширеності гострого перитоніту. Харківська хірургічна школа. 2017;1:31-4.

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

17. 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.

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

19. 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.

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

21. 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.

22. Grynychuk 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.

23. Grynychuk FV, Polianskiy IYu, Preutesei VV, Grynychuk AF. New scoring system for predicting postsurgical complications in abdominal surgery. *Arta medica*. 2015;3(56):53.

24. 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 XXI ст.»; 2015 Квіт 17-18; Одеса. Одеса: ГО «Південна фундація медицини»; 2015, с. 46-9.

25. 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 Můstek; 2018, p. 723-8.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

РОЗДІЛ 6. ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПЕРИТОНІТ

Проведені нами дослідження механізмів розвитку гострого перитоніту (ГП), інформативності прогностичної шкали дозволили запропонувати алгоритм, який відображує основні, принципові, етапи діагностично-лікувальних заходів (рис. 6.1). Його застосування дозволяє диференційовано обирати необхідний обсяг заходів на всіх етапах лікування на основі обґрунтованого виділення груп ризику.

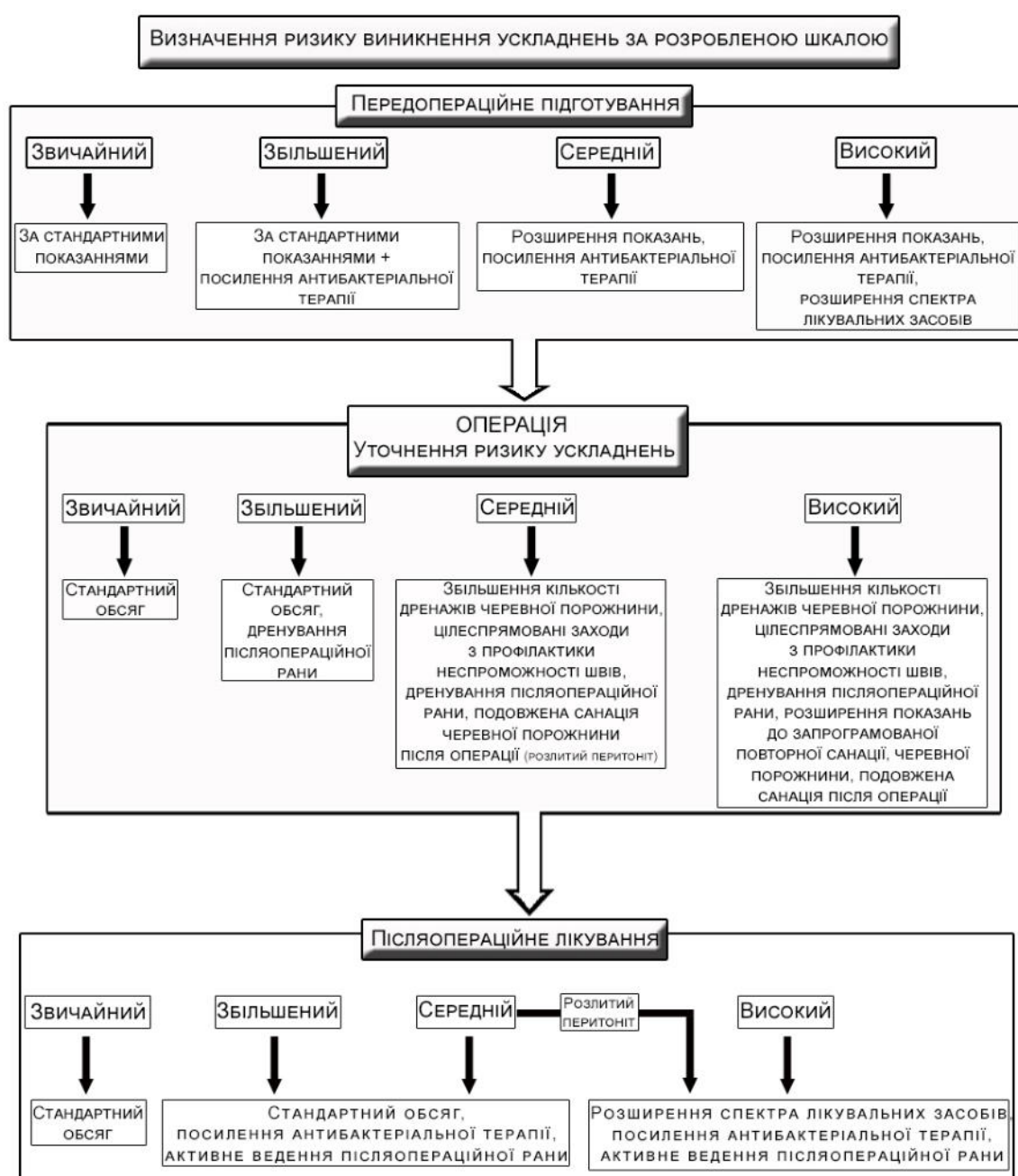


Рис. 6.1 Запропонований алгоритм лікування хворих на гострий перитоніт

6.1 Комплексне консервативне лікування хворих на гострий перитоніт

Основою лікування ГП є хірургічне втручання. Втім його ефективність значною мірою визначає консервативне лікування. Насамперед, це проведення адекватного передопераційного підготування. Доцільність його використання у хворих на поширені форми ГП визнають більшість авторів. Водночас конкретні показання до проведення суттєво відрізняються.

Поширеними критеріями необхідності підготування є показники шкал SAPS, SOFA, APACHE, ASA, NEWS, MEWS тощо [4,11,12,22,263,264], котрі, для врахування особливостей інтраабдомінальних інфекцій, доповнюють показниками PIPAS, WSES Sepsis Severity Score [114,115]. Головним недоліком таких підходів є те, що означені шкали не дозволяють оцінити можливі варіанти перебігу патологічного процесу. Низка дослідників пропонують додатково оцінювати тяжкість ГП за ступенями [13,46,47,108], параметрами МПП, Peritonitis Index Altona, Combined Peritonitis Score, Peritonitis Severity Score [261,262,117,118,139], які відображують глибину прогресування патологічних змін і, відповідно, можливість наступного розвитку певних порушень.

Зауважимо, що основу наведених критеріїв становить тяжкість інтоксикації і компенсації вітальних функцій, доцільність чого безсумнівна. Відповідно, передопераційне підготування спрямовують на основні чинники, що спричиняють такі порушення: інфекція, водно-електролітні розлади, ендогенна інтоксикація. Втім етіопатогенетичні механізми ГП не обмежені зазначеними ланками, а в їх розвитку беруть участь інші чинники, серед іншого, виявлені нами в експериментальних дослідженнях, вплив на які необхідний і можливий.

За основу корекції тактики лікування ми пропонуємо розроблену прогностичну шкалу. Наголошуємо, що її застосування не суперечить відомим правилам, а лише доповнює їх, надає тактиці гнучкості і, що важливо, дозволяє зробити це обґрунтовано. Обсяг лікувальних заходів, безумовно, слід обирати індивідуально в кожного пацієнта. Заразом слід урахувувати спільні закономірності механізмів розвитку патологічних процесів.

У хворих, віднесених до групи звичайного і збільшеного ризику за визначення показань до передопераційного підготування і його обсягу доцільно керуватися стандартними показаннями. Водночас у пацієнтів групи збільшеного ризику за даними проведеного аналізу (рис. 5.16) зростає ймовірність виникнення ранових ускладнень (інфільтрати, нагноєння). Тому необхідним є посилення антибактеріальної терапії, а саме, призначення двох антибіотиків широкого спектра дії, які взаємно посилюють антибактеріальну активність. Прикладом може бути комбінація цефалоспоринів III покоління і фторхінолонів чи аміноглікозидів, яка є однією з найбільш уживаних [102]. Загалом, обираючи антибіотики для емпіричної стартової терапії, доцільно керуватися сучасними настановами, які враховують мінливість мікробних агентів ГП [4,11,12,22].

Хворим, віднесеним до групи середнього ризику, передопераційне підготування вважаємо за необхідне навіть за відсутності стандартних показань (порушення гемодинаміки, клініка розлитого перитоніту). Підготування у таких пацієнтів має превентивне значення. Його обсяг, загалом, не відрізняється від рекомендованого в настановах (інфузійна терапія, сечогінні, корекція супутньої патології тощо) [98,108], разом обов'язковим є призначення комбінації антибіотиків.

Для демонстрації доцільності такого підходу наведемо приклад негативних наслідків стандартного застосування показань до проведення передопераційного підготування у хворих на ГП.

Хворий Л., 48 р., медична карта № 16846, доставлений зі скаргами на помірний біль у животі, затримку газів і випорожнень. Страждає на ІХС, цукровий діабет, ожиріння. Загальний стан середньої тяжкості, пульс 110 за 1 хв., АТ 140/80 мм рт. ст., температура 37,5⁰С; язик сухий, живіт надутий, обмежено бере участь в акті дихання, пальпаторно ригідний, помірно болючий у всіх відділах; позитивні симптоми подразнення очеревини. Лейкоцити 10,9 x 10⁹/л, паличкоядерні нейтрофіли (ПЯН) 12%, решта показників у межах норми. Оглядова рентгеноскопія органів черевної порожнини: вільного газу не виявлено, багато чаш Клойбера. Встановлено діагноз: гостра кишкова непрохідність, перитоніт? ІХС, атеросклероз аорти й вінцевих судин СН II А, ЦД, ожиріння II ст., хронічний необструктивний

бронхіт. Тяжкість за шкалою SAPS II=9. Проведена стимуляція моторики кишок ефекту не дала, явища перитоніту наростали, через що виконана операція. Витяг із протоколу: в очеревинній порожнині велика кількість повітря і гною; між петлями кишок численні відмежовані скупчення гною; в цибулині ДПК перфораційний отвір 4 см у діаметрі, який заштитий окремими швами; очеревинна порожнина промита 9 літрами розчинів антисептиків; виконана назогастроінтестинальна інтубація; через контрапертури заведені 4 дренажні трубки, операційна рана закрита ситуаційними швами для виконання запрограмованих повторних санацій очеревинної порожнини. Діагноз: перфораційна виразка цибулини ДПК, загальний гнійний перитоніт III Б ступеня тяжкості (МПП 23). Після операції хворий не опритомнів, не відновлювалося спонтанне дихання. Попри проведену інтенсивну терапію, на 3 добу пацієнт помер. Причина смерті – токсико-бактеріальний шок.

Наведений приклад свідчить, що стандартні критерії (середній вік, відсутність значних змін гемодинаміки, лабораторних показників, не надто великі значення за шкалою SAPS) не давали підстав призначати передопераційне підготування. Однак поглиблення наявних порушень функцій органів і систем спричинило смерть. Зазначимо, що згідно з розробленою шкалою хворого слід віднести до групи середнього ризику виникнення ускладнень (8 пунктів), що за нашими даними є показанням до призначення підготування і посилення антибактеріальної терапії. Побіжно зауважимо низьку інформативність рентгенологічного обстеження, яке не давало можливість правильно встановити діагноз. Водночас запропонований нами метод диференційного діагностування, заснований на визначенні інтенсивності люмінесценції, дає змогу зменшувати ймовірність таких помилок.

Передопераційне підготування показано всім хворим, віднесеним до групи високого ризику. Здебільшого це пацієнти з токсичною стадією ГП. Медикаментозний комплекс спрямовуємо на корекцію наявних розладів функції органів і систем та боротьбу з інфекцією згідно з рекомендаціями [98,108]. Попри це в рекомендаціях погоджувальної конференції з лікування інтраабдомінального сепсису відзначена можливість використання ад'ювантної терапії, дієвість якої, втім, ще не доведена [12]. З урахуванням виявлених нами особливостей механізмів розвит-

ку ГП, вважаємо за потрібне призначати засоби, що впливають на надлишкову активність протеолітичної системи, нівелюють надмірну активність окисних реакцій, регулюють систему гемостазу.

З цією метою використовуємо інгібітори протеолізу (контрикал 10-20 тис. ОД, або його аналоги), антиоксидантні засоби – аргініну глутамат (2 г), аскорбінову кислоту (5%-10 мл), даларгін (2 мг), який окрім антиоксидантної, володіє й антисекреторною активністю [265]. Для покращення мікроциркуляції вважаємо за доцільне використовувати пентоксифілін (100 мг), котрий є також блокатором цитокінового каскаду [266]. Для корекції згортальної системи використовуємо прямі антикоагулянти (фракціонований чи нефракціонований гепарин).

З огляду на виявлені нами морфофункційні зміни печінки й нирок, вважаємо за необхідне призначати препарати гепато- і нефропротекторної дії. Останню частково забезпечують вказані вище засоби (даларгін, аргініну глутамат), для її посилення додаємо L-лізин, тіотріазолін чи інші препарати комплексної дії. Для усунення наслідків ураження легень вважаємо за доцільне проводити дотацію кисню.

Для демонстрації доцільності та ефективності таких підходів до передопераційного підготування наводимо клінічне спостереження.

Хвора Б., 62 р., медична карта № 18872, надійшла зі скаргами на болі в правій половині грудної клітки й правій половині живота через 3 дні від початку захворювання, яке пов'язувала з травмою, отриманою під час падіння. Загальний стан середньої тяжкості, пульс 88 за 1 хв., АТ 160/100 мм рт. ст., температура 37⁰С; язик вологий, живіт надутий, бере участь в акті дихання, м'який, болючий в правому підребер'ї, симптоми подразнення очеревини слабопозитивні в усіх відділах; під час перкусії печінкова тупість збережена; перистальтика квола. Лейкоцити 9,8 x 10⁹/л, паличкоядерні 15%, сечовина 8,0 мм/л, решта аналізів без особливостей. Тяжкість за шкалою SAPS II=10. На оглядовій рентгенограмі органів черевної порожнини вільний газ під правим куполом діафрагми. Оглянута суміжними спеціалістами. Діагноз: перфораційна гастродуоденальна виразка, поширений перитоніт; ІХС, атеросклероз аорти та вінцевих судин, гіпертонічна хвороба II, СН II А. В екстреному порядку розпочата операція. Під час ввідного наркозу

виникла нестабільність гемодинаміки, прогресуюча гіпотонія, через що хвора переведена у відділення інтенсивної терапії, де проведена медикаментозна підготовка: 5% розчин глюкози, розчин Рінгера, реополіглюкін, панангін, рибоксин, кокарбоксілаза, цефтріаксон, цiproфлораксацин, метраджил, даларгін, трентал, вітамін С, гепарин, фуросемід. Після стабілізації гемодинаміки хвора прооперована. Витяг із протоколу операції: в очеревинній порожнині значна кількість ексудату з домішкою жовчі та фібрину; петлі тонкої та товстої кишок переповнені вмістом; на передній поверхні цибулини ДПК перфораційний отвір 0,6 см у діаметрі з кальозними краями; під і над правою долею печінки розкриті два відмежовані скупчення гною; виразка висічена за Джадом; очеревинна порожнина санована розчинами антисептиків, виконана назогастроінтестинальна інтубація, зонд проведений в поперечну ободову кишку, очеревинна порожнина дренована 4 дренажами через контрапертури, операційна рана зашита наглухо. Діагноз після операції: виразкова хвороба III, перфораційна виразка цибулини ДПК, розлитий фібринозно-гнійний перитоніт, МПІ 33. Післяопераційний перебіг тяжкий. Додатково призначено: плазма, інфезол, флуконазол, стимуляція перистальтики. Протягом 6 діб були серозно-геморагічні виділення з рани і з дренажів, останні вилучені на 7 добу. У зв'язку із запальними явищами в ділянці рани шви зняті на 9-11 доби, загоєння первинним натягом. Виписана в задовільному стані на 13 добу.

Наведений приклад демонструє розвиток виразних порушень гомеостазу, які спричинили необхідність переривання операції, у випадку коли параметри тяжкості стану, клінічних і лабораторних показників не давали підстав для призначення передопераційного підготування. Заразом, згідно з розробленою шкалою, хвору слід віднести до групи високого ризику виникнення ускладнень (10 пунктів), що, за нашими даними, є не тільки показанням до призначення підготування, але й до розширення його обсягу. Зауважимо також сповільнений регрес запального процесу, проявом чого є тривалі виділення з дренажів.

Отже, викладене дозволяє підсумувати, що наявні підходи до обґрунтування необхідності проведення передопераційного підготування у хворих на ГП потребують перегляду, оскільки не дають змоги спрогнозувати виникнення або прогресування ускладнень.

сування ускладнень. Для їх запобігання доцільним є використання напрацьованої тактики, яка передбачає виділення груп ризику, і обґрунтоване розширення показань до передопераційного підготування і його змісту.

Післяопераційне лікування повинно органічно продовжувати лікувальну програму, розпочату протягом передопераційного підготування. Не маючи на меті всеосяжний аналіз різних аспектів такого лікування, що виходить за межі завдань роботи, зупинимось на окремих моментах, які, на нашу думку, потребують уточнень і коректування з урахуванням результатів проведених досліджень.

Передусім зазначимо, що обирати обсяг лікувальних заходів слід індивідуально в кожного пацієнта, залежно від конкретної ситуації, зумовленої особливостями основної та супутньої патології та наявних ускладнень. Згідно з розробленим алгоритмом, впродовж операції уточнюємо групу ризику і вносимо відповідні корективи.

Основою лікування вважають антибактеріальну й інфузійну терапію, що спрямовано на причину ГП і наслідки метаболічних порушень. Антибактеріальну терапію, розпочату протягом передопераційного приготування, за необхідності коректуємо з урахуванням виявлених субопераційно змін. Обираючи конкретні препарати і тривалість лікування керуємося рекомендаціями настанов з лікування сепсису й інтраабдомінального сепсису [4,11,12,22,27], які одностайні у підходах.

Важливе місце в комплексі післяопераційних заходів посідає корекція метаболічних і волемічних розладів, що зумовлено порушеннями всіх видів обміну як внаслідок перитоніту, так і внаслідок перенесеного втручання [6,45,98]. Рациональним базисом вибору корегувальної терапії вважаємо рекомендації, викладені у відомих міжнародних настановах [4,11,12,22,27]. Водночас не можна не зауважити, що в таких рекомендаціях лікування ГП розглядають крізь призму інтраабдомінального сепсису. Відповідно, головним спрямуванням рекомендованих заходів є боротьба з наслідками глобального дефіциту перфузії та поліорганною недостатністю. Доцільність цього сумнівів не викликає. Втім такий підхід, заснований на статичному оцінюванні тяжкості стану хворого за допомогою певної шкали, на нашу думку, не враховує можливість поглиблення патологічних розладів внаслі-

док прогресування порушень механізмів регуляції запального процесу, зокрема, виявлених нами протягом експериментальних досліджень. Тому вважаємо за необхідне вносити певні корективи, спрямовані на запобігання таким порушенням.

Базис інфузійної терапії становлять кристалоїдні кровозамінники [4,11,12, 22,45,98]. Суттєвим її компонентом є колоїдні засоби, які збільшують осмотичний і онкотичний тиск, чим сприяють нормалізації гемодинаміки, з поміж яких, згідно з рекомендаціями, перевагу надаємо розчинам альбуміну і желатину [4,11,12, 27].

Безумовною є потреба проведення корекції порушень функції життєво важливих органів і систем, спричинених ГП чи наявною супутньою патологією.

Необхідність використання інших засобів, які у настановах з лікування абдомінального сепсису називають ад'ювантними [12], зокрема, імуностимуляції, антиоксидантів, еферентних методів тощо, висвітлена суперечливо. Приміром, міжнародні настанови з лікування сепсису [27] не вважають за доцільне призначення таких заходів. Втім привертає увагу, що рівень доказовості таких рекомендацій здебільшого слабкий. Водночас автори настанов з лікування інтраабдомінального сепсису зауважують, що ефективність додаткових лікувальних заходів потребує дослідження.

На нашу думку, як у одних, так і в інших підходах наявна принципова помилка. Сутність її в тому, що попри вплив на етіологічний чинник (антибактеріальна терапія) і кінцеві наслідки спричинених ним метаболічних і волемічних порушень, заперечують або вважають другорядною потребу корекції механізмів їх розвитку. Водночас результати проведених досліджень дають підстави стверджувати, що за наявності показань така корекція повинна бути обов'язковим складником саме основних, а не допоміжних, лікувальних заходів.

З урахуванням отриманих даних вважаємо за доцільне дотримуватися такої тактики. Хворим, віднесеним до груп звичайного і збільшеного ризику, з огляду на відсутність у них проявів порушень функціонування компенсаційно-приспосувальних механізмів, корекція, здебільшого, не показана.

Хворим з групи середнього ризику такі заходи показані за наявності розлитого перитоніту. У разі місцевого перитоніту ці засоби, здебільше, не показані, а

за дифузного ГП показання слід визначати індивідуально, керуючись клінічними проявами і результатами лабораторних обстежень.

Всім хворим, віднесеним до групи високого ризику, проведення корекції вважаємо абсолютно показаним.

До складу терапії, за нашими даними, слід обов'язково включати антиоксидантні й антипротеолітичні препарати, регулятори мікроциркуляції, гепатопротектори, нефропротектори. Доцільним, на нашу думку, є переливання свіжозамороженої плазми. Зазначимо, що в настановах з лікування заперечують потребу використання плазми для корекції порушень у системі гемостазу [12,27], але не для корекції інших систем. Донорська плазма, крім збалансованого набору необхідних білків, містить низку важливих природних регуляційних чинників (інгібітори протеолізу і фібринолізу, антиоксиданти, антитіла та багато іншого), тож вважаємо її використання виправданим.

Одним із провідних чинників, що визначають негативні результати лікування ГП, за даними численних авторів [1,7,16,44,46-48] і результатами наших досліджень, є ендогенна інтоксикація. Основними джерелами ендотоксинів є перитонеальний ексудат і кишковий вміст [1,7,49]. Головним чинником, який запобігає всмоктуванню й розповсюдженню токсинів, є хірургічна ліквідація перитоніту, яка, втім, остаточно не зупиняє патологічні механізми, що вже розвинулися.

Серед іншого, токсично діють численні речовини, що беруть участь в обмінних і регуляційних процесах. Це, зокрема, проміжні й кінцеві продукти фібринолізу, протеолізу, перекисних процесів [80,81,82,79,213,229,230], кількість яких, за результатами наших досліджень у токсичну стадію ГП суттєво зростає. Отже, зазначені вище заходи з корекції таких процесів не лише регулюють активність певних реакцій, але й сприяють зниженню рівня інтоксикації.

Базисом детоксикаційної терапії є інтракорпоральні методи, які включають розведення, зв'язування і виведення токсинів, тому головним її складником є адекватна інфузійна терапія. Зв'язування токсичних агентів відбувається за допомогою майже всіх колоїдних кровозамінників і компонентів крові [45,98]. Ми надаємо перевагу використанню препаратів комплексної дії, які містять компоненти з

підвищеною здатністю до захоплення токсинів, і плазмі, серед складників якої є природні чинники, котрі знешкоджують агресивні речовини. Виведення останніх активує форсований діурез і відновлення моторної функції кишок [98].

У разі недостатньої ефективності базової детоксикаційної терапії застосовують екстракорпоральну детоксикацію. Чітких рекомендацій щодо її використання настанови не дають, проте однозначних заперечень також не містять [4,11,12,22]. Не вдаючись до детальної оцінки показань до застосування і порівняння ефективності різних методів, що виходить за межі наших завдань, зупинимося лише на деяких принципах вибору обсягу детоксикаційних заходів.

Насамперед зазначимо, що показання до застосування екстракорпоральної детоксикації часто формулюють досить розпливчато. Основним приводом вважають тяжку ендогенну інтоксикацію [44], хоча визначення цього поняття варіабельне, що можна пояснити різними способами її оцінювання та відсутністю єдиної класифікації. Чіткіше формулюють показання дослідники, які керуються ступенями тяжкості перитоніту, і рекомендують використовувати екстракорпоральну детоксикацію за III-IV ступенів [47]. Визначаючи показання, ми також дотримуємося цього принципу. За нашими даними, такі методи показані хворим, віднесеним до групи високого ризику, втім визначальним вважаємо індивідуальний підхід.

Одним з пріоритетних завдань післяопераційного лікування є відновлення функцій кишок, що зумовлено їхньою важливою роллю в регуляції гомеостазу. Як показали проведені дослідження, саме морфофункційні порушення стінок кишок є одним з головних чинників, що запускають розвиток токсичної фази перитоніту з відповідними змінами стану всіх органів і систем. Вирішення цього завдання повинно, на нашу думку, спиратися на врахування основних чинників, які за умови перитоніту спричиняють перетворення кишкового просвіту на джерело токсинів і неконтрольованої продукції регуляційних агентів [205,243]. Основною передумовою нормалізації кишкових функцій є ліквідація запального процесу в очеревинній порожнині, який ініціює каскад механізмів, що спричиняють патологічні метаморфози. Відповідно, ефективність інших лікувальних заходів прямо залежить від адекватності проведеного хірургічного втручання.

Суттєву роль у відновленні функцій кишок відіграє їх декомпресія, що спричинено негативними наслідками збільшення внутрішньокишкового тиску, серед яких розлади інтрамурального кровообігу, гальмування моторики, порушення секреції та всмоктування, застій вмісту та ін. [267,268]. Для боротьби з такими явищами вважаємо обов'язковим проведення інтубації тонкої кишки в усіх випадках розлитого перитоніту, для чого користуємося зондом типу Міллера-Еббота. Інтубацію товстої кишки застосовуємо, здебільше, в разі її виразних паретичних змін. Окрім позитивних наслідків зниження внутрішньокишкового і внутрішньочеревного тиску, інтубація забезпечує низку інших важливих ефектів, пов'язаних зі створенням можливості впливу на внутрішньокишкове середовище.

Насамперед зазначимо виразний детоксикаційний ефект, який виникає через відтік токсичного вмісту через зонд, що запобігає всмоктуванню. Для посилення цього ефекту ми використовуємо ентеросорбцію, яку проводимо, зазвичай, за допомогою ентеросгелю. Сорбент уводимо в разовій дозі 1 г/кг маси хворого 3-4 рази на добу [269]. Безпосередньо перед уведенням препарат змішуємо з 150 мл води до отримання однорідної суспензії. Перед проведенням ентеросорбції зонд промиваємо ізотонічним розчином хлориду натрію, намагаючись евакуювати як найбільше кишкового вмісту. Після уведення сорбенту зонд перекриваємо на 30 хв, а потім відкриваємо для вільного відтоку вмісту до наступної сорбції.

Терміни проведення зондової декомпресії кишок визначаємо індивідуально. Тривалість інтубації не перевищує, зазвичай, 3-5 діб. Можливість видалення інтубаційного зонда визначаємо за появою стійкої перистальтики й самостійним відходженням газів.

Для стимулювання моторики кишок, окрім рекомендованих прокінетиків [11,12], застосовуємо додаткові заходи. Для блокування впливу симпатичної нервової системи, за відсутності протипоказань, призначаємо аміназин, який володіє адренолітичним ефектом [270], у дозі 0,025 г 3-4 рази на добу. Що більше, аміназин має помірну антигістамінну дію, знижує активність кінінів, що сприяє інактивації медіаторів запалення, і потенціює дію анальгетиків. Для посилення стимулювального парасимпатичного впливу застосовуємо 1 мл 0,05% розчину прозерину

ну. Для безпосередньої стимуляції скоротливої здатності м'язів кишкової стінки призначаємо клізми, зазвичай, гіпертонічні та очисні.

Дійовим засобом відновлення функційної здатності кишок є раннє ентеральне харчування. Його застосування дозволяє частково забезпечити пластичні та енергетичні потреби хворого, сприяє поновленню кишкового середовища, активації секреторної та видільної функції, стимулює моторну активність [271,272]. Розпочинаємо таке харчування після появи перистальтики кишок.

Щодо череззондового живлення збалансованими сумішами, єдиних поглядів на його потребу і вибір засобів немає. Рекомендації, котрі наведені в різних дослідженнях, суттєво відрізняються, що, буває, не позбавлене деякої тенденційності оцінювання ефективності певних сумішей. Нами раннє череззондове харчування використано у 18 пацієнтів, але відмінності сумішей, які вводили, не дозволяють робити вірогідні висновки щодо їхньої ефективності, хоча, загалом, ми зазначили позитивний ефект.

Наприкінці зауважимо, що важливою складовою післяопераційного лікування є догляд за операційною раною з метою профілактики запальних і нагнійних ускладнень. Для цього у всіх пацієнтів вже з групи збільшеного ризику, окрім антибактеріальної терапії, слід використовувати активне зондування рани, повторне уведення випускників та інші заходи.

6.2 Хірургічне втручання, як основа лікування хворих на гострий перитоніт

Попри наявні відмінності підходів до вибору хірургічної тактики у хворих на гострий перитоніт, всі дослідники єдині в тому, що основним методом його лікування є екстрена операція. Хірургічне втручання вирішує такі основні завдання:

- усунення джерела перитоніту;
- санація очеревинної порожнини;

- забезпечення умов для ефективного дренивання очеревинної порожнини й створення можливості для локального впливу на запальне вогнище та ініційованим патологічні процеси в післяопераційний період.

Водночас обсяг заходів, спрямованих на вирішення кожного із завдань, залишається предметом дискусій. Автори численних робіт пропонують різноманітні варіанти, залежні від численних чинників, серед яких причина, поширеність, тяжкість ГП, наявність супутніх захворювань тощо. Детальний розгляд кожного з етапів втручання виходить за межі нашого дослідження, тому зупинимося на головних моментах. Загалом, ми дотримуємося принципів, викладених у визнаних міжнародних настановах [4,11,12,22], однак, з огляду на наявність дискутабельних питань, вважаємо за доцільне вносити певні корективи. Проведені дослідження засвідчили, що раціональною основою таких коректив може бути запропонована прогностична шкала.

Отож у хворих, віднесених до групи звичайного ризику, обсяг операції не відрізняється від рекомендованого. У хворих, віднесених до групи збільшеного ризику, зростає небезпека виникнення ранових ускладнень, насамперед, запально-інфільтративних і нагноєння післяопераційної рани. Для їх профілактики вважаємо за необхідне після зашивання очеревини проводити поетапну санацію рани розчинами антисептиків протягом накладання швів [273]. У пацієнтів з надмірною вагою і ожирінням неодмінно дрениємо підшкірну клітковину латексними випускниками [274]. У разі виразних запальних змін глибоких шарів рани, за наявності супутньої патології, що порушує процеси регенерації (цукровий діабет, хронічні захворювання печінки, нирок, легень тощо), випускники залишаємо під апоневрозом. За наявності таких додаткових чинників ризику застосовуємо також активне дренивання рани. У таких випадках, з огляду на збільшений ризик розвитку евентрацій та гриж, апоневроз зашиваємо з утворенням дублікатури.

У хворих, віднесених до групи середнього ризику виникнення ускладнень, окрім посилення профілактики ранових ускладнень, слід акцентувати на заходах із запобігання інтраабдомінальним ускладненням, кількість яких, за нашими

даними (рис. 5.15), у таких пацієнтів зростає. Зокрема, за наявності чинників, що сприяють порушенням процесів регенерації (виразні запальні зміни тканин, кишкова обструкція, супутні захворювання), доцільно використовувати засоби профілактики виникнення неспроможності швів на порожнистих органах.

Одним із складних питань хірургії є тактика за виникнення неспроможності швів кукси ДПК після резекції шлунка, у випадках повторних перфорацій гострих виразок, у разі ятрогенної травми ДПК [275-278]. Вибір методу ліквідації дефекту є непростим завданням, що зумовлено малою мобільністю ДПК, запальними змінами тканин, ригідністю тощо. Одним з варіантів виходу в такій ситуації є застосування дуоденостоми, яку формують на дренажній трубці, котру виводять назовні через черевну стінку [278]. Втім, через імобільність ДПК, проблематичним моментом дуоденостомії є герметизація просвіту кишки, запобігання витоку вмісту. Для вирішення цього питання нами напрацьований спосіб формування дуоденостоми. Для цього через дефект у просвіт кукси заводимо трубку, яку фіксуємо циркулярним швом до стінки ДПК (рис. 6.2А), пересікаємо і низводимо круглу зв'язку печінки (рис. 6.2А). Надсікаємо очеревину, що покриває круглу зв'язку і робимо у її тканинах тунель, через який проводимо вільний кінець трубки (рис. 6.2Б). Розріз по задньому краю зв'язки розширюємо і краї дефекту підшиваємо окремими швами до стінки ДПК навколо трубки (рис. 6.2В). Її вільний кінець виводимо назовні через прокол черевної стінки. Передній край зв'язки фіксуємо до парієтальної очеревини навколо трубки (рис. 6.2В). У такий спосіб дефект ДПК ізолюється від очеревинної порожнини.

У хворих, віднесених до групи середнього ризику виникнення ускладнень, вважаємо також за необхідне збільшувати кількість дренажів очеревинної порожнини. Загалом, для визначення цієї потреби керуємося такими базовими рекомендаціями: принаймні один дренаж у разі місцевого перитоніту, два – за дифузного, чотири – за розлитого перитоніту [46,47]. Однак сповільнений регрес запального процесу, зумовлений порушеннями механізмів його регуляції, може сприяти виникненню ускладнень, спричинених, зокрема, недостатнім дренажуванням. Для демонстрації цього наводимо клінічний приклад.

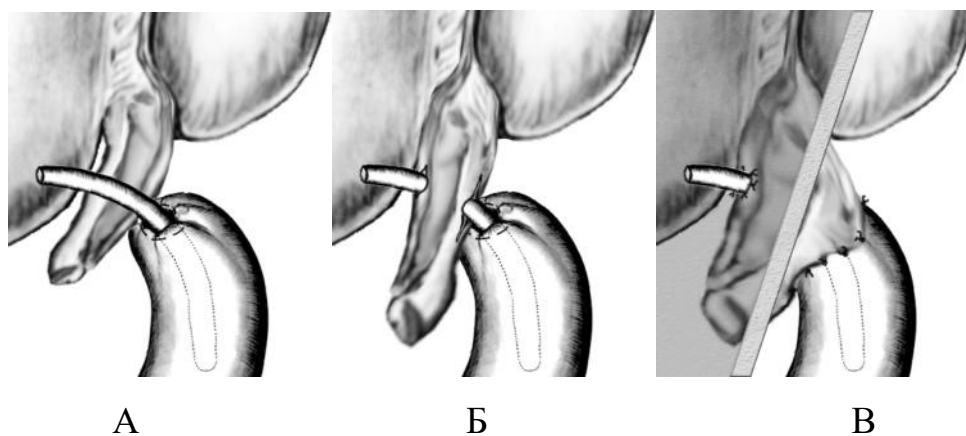


Рис. 6.2 Схема виконання напрацьованого способу дуоденостомії (пояснення в тексті)

Хворий Б., 41 р., медична карта № 11572, надійшов з клінікою гострого апендициту. Супутній діагноз: дисметаболічна міокардіодистрофія (кардіоміопатія), синусова тахікардія з екстрасистолією, СН I, ФК II; хронічний гепатит, гепатолієнальний синдром. В екстреному порядку виконана операція. Витяг з протоколу: косим перемінним доступом у правій клубовій ділянці розтята черевна порожнина, в рану виділилось до 10 мл каламутного ексудату; встановлено, що червоподібний відросток у рихлому інфільтраті, при розділенні якого розкрився абсцес, виділилось до 15 мл гною, стінка сліпої кишки набрякла, покрита фібрином; виконана типова апендектомія, кукса відростку занурена кисетним швом і додатково перитонізована окремими вузловими швами, ділянка абсцесу санована та висушена, в малий таз заведена дренажна трубка, до ложа відростка – гумовий випускник; рана пошарово зашита. Діагноз після операції: гострий флегмонозно-гангренозний апендицит, місцевий гнійний перитоніт. Призначено лікування: інфузії кровозамінників, офрамакс, цифран, метраджил, контрикал, клексан, мілдронат, корглюкон, вітаміни, гіпербарична оксигенація, десенсибілізуючі препарати, стимуляція кишкової моторики. Післяопераційний період ускладнився виникненням інфільтрату підпечінкової ділянки. Призначено тієнам, флуконазол. Однак застосовані заходи ефекту не дали, діагностовано підпечінковий абсцес, з приводу чого через 12 діб виконане повторне втручання. Витяг з протоколу операції: розрізом паралельно і нижче на 2 см правої реберної дуги розсічена шкіра, підшкірна клітковина, апоневроз, розведені м'язи, розтята порожнина абсцесу, з

якої евакуйовано до 30 мл гною, гнояк оброблений розчинами антисептиків, в порожнину уведена дренажна трубка і гумовий випускник; краї рани зведені окремими швами навколо дренажів. Після операції продовжена призначена комплексна терапія. Подальший перебіг – без ускладнень, хворий виписаний у задовільному стані через 25 діб.

Наведений випадок також демонструє виникнення підпечінкового абсцесу в пацієнта, який міг би бути віднесений до групи середнього ризику виникнення ускладнень (27 пунктів за розробленою шкалою). Зауважимо, що призначений після апендектомії лікувальний комплекс містив достатній спектр засобів, але це не запобігло виникненню ускладнення, пов'язаного з поширенням запального процесу. Залишені два дренажі дренували одну анатомічну ділянку, що не зупинило поширення запалення.

У хворих з розлитим гнійним перитонітом, виразними запальними змінами тканин, наявністю міцних нашарувань фібрину, які не піддаються атравматичному видаленню, вважаємо за доцільне застосовувати додаткові заходи, спрямовані на санацію очеревинної порожнини. Для цього ми використовуємо розроблений спосіб, техніка якого описана нижче.

У пацієнтів, віднесених до групи високого ризику за розробленою шкалою, окрім описаних заходів, доцільно розширяти показання до запрограмованої санації очеревинної порожнини. Ефективність санації, за умови радикального усунення причини перитоніту, є головним чинником, що визначає напрямок розвитку запального процесу після операції [7,11,12,14,17,22]. Головним її завданням є елімінація мікрофлори, видалення патологічного вмісту [4,11,12]. Водночас вибір засобів і обсягу санації залишається чи не найбільш дискусійним питанням протягом десятиліть років.

Для проведення санації найчастіше використовують промивання очеревинної порожнини. Частина дослідників застосовують розчини антисептиків, іноді антибіотиків, що аргументують максимальним впливом на перитонеальну мікрофлору [30,32,34,35,145-149]. Натомість інші автори рекомендують винятково розчин натрію хлориду, що обґрунтовують негативним

локальним впливом антисептиків на перебіг запалення [4,11,12,22,36,37]. Декотрі дослідників пропонують сухе очищення очеревинної порожнини [39]. Зауважимо, що різні методи поєднує намагання максимально елімінувати мікрофлору і як найменше порушити нормальний перебіг запальної реакції.

За нашими даними розчини антисептиків дійсно здатні пригнічувати місцеву реакцію клітинних механізмів захисту. Втім застосування розробленого способу лікування, заснованого на інтраочеревинному уведенні розчину інтерферону $\alpha 2b$, дозволяє нівелювати такий побічний ефект застосування цих засобів. Отож з урахуванням незаперечної переваги антисептиків – бактерицидного ефекту – вважаємо за доцільне їх використання для промивання.

Ми використовуємо таку техніку санації. Спочатку, після забору для бактеріологічного дослідження, відсмоктуємо наявний вміст. Відтак промиваємо очеревинну порожнину 0,9% розчином натрію хлориду, за потреби механічно видаляємо некротичні тканини, нашарування фібрину. Затим заливаємо розчин антисептика, який, після експозиції протягом 10-15 хвилин, відсмоктуємо. У хворих, віднесених до груп середнього і високого ризику, за відсутності протипоказань, перед зашиванням черевної порожнини інтраперитонеально уводимо розчин інтерферону $\alpha 2b$ на 0,9% розчині натрію хлориду (0,3 млн МО/1 мл) в дозі 3 млн МО.

Заразом відомо, що жоден метод санації не забезпечує абсолютну мікробну деконтамінацію очеревинної порожнини, що є однією з причин прогресування перитоніту після операції [11,12,47,150]. Це може обумовлювати необхідність подовження місцевого впливу на перебіг запального процесу в очеревинній порожнині. Для цього використовують різні методики, як от запрограмована повторна санація, лапаростомія, вакуумна терапія [7,14,16,17,151-161], які за сутністю є варіантами відкритого (напіввідкритого) живота. Погляди на доцільність використання таких способів залишають дуже неоднозначними. Після періоду значного поширення, наступило певне охолодження, відображене, до прикладу, в настановах з лікування абдомінального сепсису та в інших повідомленнях [4,11,12, 33,162], які не рекомендують використовувати заплановані повторні санаційні втручання,

котрі фігурують під назвою «планована релапаротомія». Натомість у перегляді настанов від Surgical Infection Society застосування таких втручань вважають за можливе [12]. Інші дослідження останніх років також засвідчують ефективність запрограмованих санацій для лікування хворих на ГП [31,40,154, 156,161,162]. Привертає увагу, що в настановах з лікування абдомінального сепсису попри заперечення доцільності повторних санацій рекомендують застосування вакуумної терапії та стратегії «damage control» саме з метою лікування сепсису [4,11]. Тобто, підходи до подовженої санації очеревинної порожнини є дуже контраверсійними. Такі суперечності зумовлені, на нашу думку, низкою чинників, серед яких різні погляди на класифікацію, термінологію, техніку втручань тощо.

Зауважимо, що показання до використання повторних санацій також відрізняються різноманіттям. Аналіз літератури дозволяє зробити деякі узагальнення й виділити найпоширеніші. Це, зокрема, дуже тяжкий перитоніт; розлитий перитоніт спричинений патологією товстої кишки; ознаки високої контамінації ексудату анаеробною флорою; неможливість адекватної санації очеревинної порожнини протягом первинного втручання; невпевненість у видаленні джерела перитоніту або невстановлене джерело; дуже тяжкий стан хворих, який зумовлює необхідність якнайшвидшого закінчення первинної операції.

Не можна не зауважити, що частина показань цілком логічні й обґрунтовані. Водночас такі критерії, як тяжкий перитоніт, розлитий каловий перитоніт, що, власне, є відображенням тяжкості, не відрізняються чіткістю. На нашу думку, раціональним підґрунтям для визначення потреби у запрограмованих повторних санаціях може бути розроблена прогностична шкала. Результати проведених досліджень засвідчили, що такі втручання показані хворим на розлитий перитоніт, віднесеним до групи високого ризику.

Коротко зупинимось на термінологічних суперечностях. Повторні санаційні втручання фігурують в літературі під різними назвами, серед яких найчастіше запрограмовані (програмовані) лапаротомії (релапаротомії). Водночас протягом повторних операцій, здебільше, не виконують розріз – томію, а розводять тимчасово зближені краї операційної рани. Тому ми вважаємо за найдоцільніший і ви-

користуємо термін «лапарперція», як більш відповідний, оскільки виконується відкривання операційної рани «apertio».

Зауважимо, що заперечення запрограмованих повторних санацій є, певною мірою, небезпідставними. Противники методу логічно аргументують свою позицію негативними наслідками повторних наркозів, розкрить черевної порожнини, інтраопераційної травми. Через це низка авторів пропонують заходи, що дозволяють посилити антибактеріальний вплив і зменшити кількість операцій. Це, зокрема, вакуумні системи, перитонеосорбція, дренажно-промивні системи тощо [163,175,177-179]. Однак, таким методикам притаманні певні недоліки, серед яких технічна складність, застосування вартісних пристроїв, збільшення ризику виникнення післяопераційних гриж та ін. [170,173], що залишає актуальним питання вдосконалення цього важливого компонента лікування.

Нами з цією метою розроблений і застосовується спосіб (патент № 109756), основою якого є використання напрацьованого багатопросвітнього пристрою (патент № 109758), через який після операції проводимо дренажування і санацію очеревинної порожнини. Протягом хірургічного втручання, після виконання основного етапу операції, за загальноприйнятими методами до місця найбільшого скупчення ексудату або до найбільш ураженої ділянки підводимо пристрій, який складається з центральної трубки діаметром до 1,5 см, навколо якої розташовані периферійні тонкі трубки, діаметром просвіту до 0,5 см, довжиною до 25 см, які розгалужуються (рис. 6.3). Для виготовлення багатопросвітнього дренажу використовуємо силіконові або поліхлорвінілові трубки. Вільні кінці трубок, які виводимо назовні, зв'язуємо між собою. Основний кінець дренажу фіксуємо окремою прошивною лігатурою до краю шкіри у місці виведення. Довжину робочих кінців периферійних трубок обираємо індивідуально, залежно від конфігурації порожнини, яка підлягає дренажуванню. На робочому кінці кожної трубки наявні дренажні отвори, кількість яких становить від 3 до 6, залежно від потреб. Кількість периферійних трубок обираємо індивідуально, залежно від розміру простору, який підлягає дренажуванню.

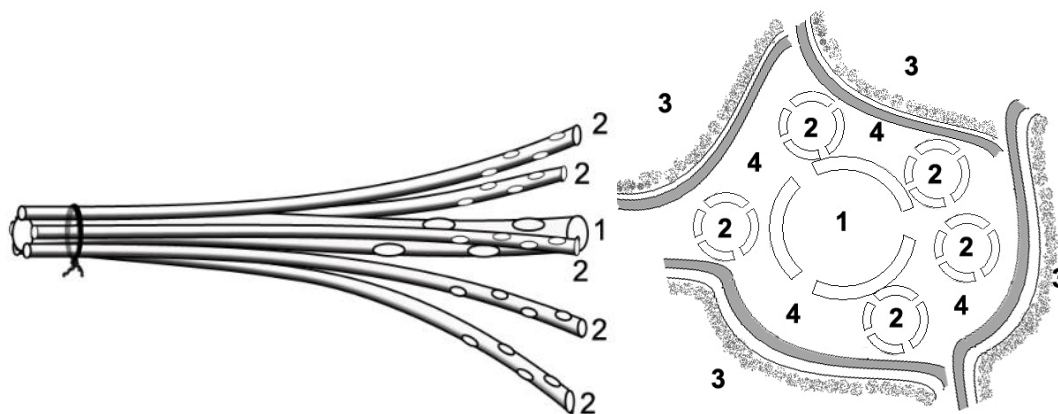


Рис. 6.3 Схема будови і поперечного розрізу розробленого пристрою для санації і дренажу очеревинної порожнини: 1 – основна трубка більшого діаметра, 2 – санаційні трубки меншого діаметра, 3 – стінки органів, 4 – черевна порожнина.

Через трубку більшого діаметру відбувається постійний пасивний відтік з очеревинної порожнини назовні густішої фракції ексудату, збагаченого білковими компонентами. Розміри трубки та отворів запобігають закупорці відкладеннями фібрину. Тоншими трубкам, згідно із законами гідродинаміки, активно відтікає рідка частина ексудату, що збільшує ефективність дренажу.

Збільшена поверхня дренажного пристрою забезпечує ефективніший відтік вмісту з очеревинної порожнини. Неправильна форма дренажного пристрою зменшує можливість щільного прилягання органів і тканин та ймовірність відмежування трубок від вільної очеревинної порожнини. Активний переважний відтік ексудату тоншими трубками запобігає його проникненню вздовж зовнішніх поверхонь трубок у тканини черевної стінки.

Конструкція пристрою дозволяє використовувати його впродовж тривалого проміжку часу, забезпечуючи адекватне активне та пасивне дренажу найбільш уражених ділянок очеревинної порожнини, оскільки, за потреби, є можливість провести промивання пристрою ззовні антисептичними розчинами через трубку меншого діаметру без небезпеки переміщення інфікованих відкладень у очеревинну порожнину.

У післяопераційний період кожні 12 год через пристрій вводимо розчини антисептиків, які через тонкі трубки охоплюють велику площу враженої ділянки.

Після уведення, просвіт трубок перекриваємо на 30 хв для створення експозиції, відтак промиваємо 0,9% розчином натрію хлориду і відкриваємо для вільного відтоку вмісту. Подовжену санацію очеревинної порожнини проводимо до досягнення регресу запалення.

Для оцінювання ефективності напрацьованої лікувальної тактики нами проведене порівняльне обстеження 26 хворих прооперованих з приводу ГП, яких, згідно з запропонованою прогностичною шкалою, можна віднести до групи високого ризику. Серед них було 6 випадків післяопераційного перитоніту, 4 – гострого панкреатиту, 4 – перфорації товстої кишки, 2 – перфорації гастродуоденальної виразки, 3 – кишкової непрохідності, 2 – гострого холециститу, 3 – гострого апендициту, 2 випадки мезентеріального тромбозу. В усіх хворих використані запрограмовані лапараскопії. У 11 хворих, які увійшли в групу контролю, черевна порожнина дренована стандартними однопросвітними дренажами. У 15 хворих, які утворили групу дослідження, використані багатопросвітні дренажні пристрої, які вводили в очеревинну порожнину через серединну рану або через додаткову бокову контрапертуру, що залежало від індивідуальних особливостей ситуації. Групи порівняння були зіставні за тяжкістю перитоніту, значення МПІ становили $35,78 \pm 2,15$ та $36,51 \pm 3,27$ відповідно.

Усім пацієнтам проведено обстеження й базове лікування згідно з рекомендаціями [108]. У хворих контрольної групи розширювали обсяг заходів згідно з напрацьованим алгоритмом.

У всіх хворих виконували запрограмовані повторні санації очеревинної порожнини через кожних 36-48 год. У хворих дослідної групи в післяопераційний період у проміжках між запрограмованими лапараскопіями (ЗЛ) через дренажно-санаційні системи промивали очеревинну порожнину 0,02% розчином декаметоксину в загальній кількості 50-100 мл, залежно від розмірів порожнини патологічного вогнища, двічі на добу. Результати лікування порівнювали з такими у хворих контрольної групи.

Встановлено, що до початку хірургічного лікування у хворих дослідної групи дещо переважала загальна кількість лейкоцитів (табл. 6.1). Відносний вміст

ПЯН був статистично істотно вищим, сегментоядерних нейтрофілів (СЯН) – нижчим, що вказує на виразне напруження активності клітинних факторів резистентності [67]. Відносна кількість лімфоцитів (Лф) неістотно переважала. Вміст моноцитів (Мн) був статистично істотно меншим, що можна пов'язати зі змінами процесів дозрівання клітин-попередників у бік посиленої проліферації нейтрофільних лейкоцитів [67].

Зростання параметрів показників ядерного індексу зсуву (ЯІЗ), індексу співвідношення моноцитів і лімфоцитів (ІСМЛ), коефіцієнта резистентності (КР) в обох групах хворих засвідчують розвиток імунного стресу і напруження компенсаційних механізмів [75,67], виразність яких більша у дослідній групі. Показники нейтрофільно-лімфоцитарного коефіцієнта (НЛК) суттєво не відрізнялися.

Аналізі біохімічних показників (табл. 6.2) встановив, що в дослідній групі переважали параметри концентрації сечовини, креатиніну і білірубину. Спільно із змінами параметрів лейкоцитарної формули і розрахованих індексів, це свідчить про тяжчі ураження компенсаційних систем і глибші порушення метаболізму, зумовлені перитонітом.

Через 24 год. після первинної операції загальна кількість лейкоцитів (табл. 6.3) дещо знизилася в обох групах, а параметри показника в дослідній групі статистично істотно переважали. Відносний вміст ПЯН дещо зріс, а в дослідній групі продовжував переважати. Кількість СЯН у контрольній групі знизилася, а в дослідній зросла. Вміст Лф у контрольній групі майже не змінився, а в дослідній – суттєво знизився. Кількість Мн у контрольній групі дещо зменшилася, натомість в дослідній значно зросла.

Деяке зменшення рівня лейкоцитозу у хворих обох груп свідчить, з одного боку, про позитивний наслідок проведеного втручання. Водночас зростання кількості ПЯН, виразніше у контрольній групі, вказує на триваючу напругу неспецифічних клітинних факторів. Помірне зростання вмісту СЯН і Мц у хворих дослідної групи засвідчує певну стабілізацію процесів дозрівання імунокомпетентних клітин. Суттєве зниження у таких пацієнтів кількості Лф може

Таблиця 6.1

Динаміка показників загальної кількості лейкоцитів і лейкоцитарної формули у хворих протягом лікування перитоніту (M±m)

Група	Загальна кількість лейкоцитів (x10 ⁹ /л)	Паличкоядерні (%)	Сегментоядерні (%)	Лімфоцити (%)	Моноцити (%)	Період спостереження
Контроль	12,57±1,21	14,60±2,09	67,51±2,57	12,40±2,11	5,00±0,88	До операції
Дослід	13,85±1,87	23,18±3,26*	58,43±3,88*	14,43±2,97	3,43±0,59*	
Контроль	10,77±0,99	16,10±3,23	65,94±2,74	12,42±0,92	4,73±0,90	24 год після первинної операції
Дослід	12,6±1,55*	24,62±3,92*	60,81±4,05	9,5±1,51**	4,06±0,6	
Контроль	11,09±1,43	16,38±2,51	64,25±2,34	13,59±2,11	4,25±0,73	24 год після першої запрограмованої лапарперції
Дослід	11,2±2,12	21,62±2,99*	64,18±3,36	9,43±1,65*	2,81±0,33**	
Контроль	13,72±1,71	13,33±2,31	68,82±2,17	12,33±1,94	5,17±0,68	24 год після другої запрограмованої лапарперції
Дослід	9,92±1,29*	18,42±3,52*	64,7±3,59	12,8±2,76	2,60±0,33	
Контроль	11,87±1,67	12,83±2,46	70,17±2,42	11,17±1,07	5,02±1,10	24 год після третьої запрограмованої лапарперції
Дослід	12,15±1,45	20,33±3,23**	66,66±4,63*	10,05±1,87	2,83±0,54**	
Контроль	8,70±1,90	8,52±0,51	72,54±0,49	6,46±2,47	6,50±3,11	24 год після четвертої запрограмованої лапарперції
Дослід	6,46±0,66*	19,66±6,93**	66,31±5,81*	11,67±0,66*	2,33±0,88	
Контроль	11,42±2,01	10,00±1,86	73,08±2,76	13,42±2,41	3,89±1,11	24 год після зашивання рани
Дослід	8,5±0,74*	11,22±2,05	69,06±2,68	14,44±2,02	3,62±0,58	

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності р між прилеглими показниками < 0,05, ** - < 0,01 (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Динаміка показників розрахованих індексів у хворих протягом лікування перитоніту (M±m)

Група	Ядерний індекс зсуву	Індекс співвідношення моноцитів і лімфоцитів	Коефіцієнт резистентності	Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	Період спостереження
Контроль	0,22±0,07	0,40±0,02	0,18±0,03	6,62±1,23	До операції
Дослід	0,39±0,03*	0,24±0,05*	0,25±0,03*	5,66±1,94	
Контроль	0,24±0,09	0,38±0,05	0,18±0,09	6,61±1,43	24 год після первинної операції
Дослід	0,40±0,02*	0,42±0,02*	0,16±0,02	8,99±1,57*	
Контроль	0,25±0,08	0,31±0,02	0,21±0,03	5,93±1,23	24 год після першої запрограмованої лапароскопії
Дослід	0,34±0,05	0,29±0,05	0,15±0,04*	9,09±2,45**	
Контроль	0,19±0,05	0,42±0,05	0,18±0,01	6,62±1,34	24 год після другої запрограмованої лапароскопії
Дослід	0,28±0,09*	0,20±0,06**	0,20±0,06	6,49±1,94	
Контроль	0,18±0,02	0,45±0,04	0,16±0,04	7,43±2,17	24 год після третьої запрограмованої лапароскопії
Дослід	0,30±0,04*	0,28±0,05*	0,15±0,03	8,69±2,13	
Контроль	0,11±0,09	1,01±0,09	0,09±0,06	12,54±2,95	24 год після четвертої запрограмованої лапароскопії
Дослід	0,29±0,02*	0,19±0,03**	0,18±0,07**	7,37±1,54	
Контроль	0,13±0,04	0,29±0,05	0,18±0,04	6,19±1,29	24 год після зашивання рани
Дослід	0,16±0,05	0,25±0,03	0,21±0,05	5,56±1,73	

Примітка. *- коефіцієнт вірогідності р між прилеглими показниками < 0,05, ** - < 0,01 (наведені тільки статистично істотні відмінності).

Динаміка біохімічних показників у хворих протягом лікування перитоніту (M±m)

Група	Глюкоза крові (ммоль/л)	Загальний білок (г/л)	Загальний білірубін (мкмоль/л)	Сечовина (ммоль/л)	Креатинін (мкмоль/л)	Період спостереження
Контроль	5,79±0,41	65,67±2,23	18,37±1,91	9,82±1,43	129,52±27,51	До операції
Дослід	6,84±0,81	67,35±3,75	34,13±3,03	10,28±1,04*	155,26±17,89	
Контроль	6,49±0,85	61,11±1,71	21,20±3,29	11,61±2,44	228,35±76,05	24 год після первинної операції
Дослід	7,71±0,51	58,05±2,40*	23,86±4,92*	11,64±1,32	176,09±24,24*	
Контроль	5,78±0,50	63,61±3,03	16,82±0,10	12,27±2,86	208,72±56,67	24 год після першої запрограмованої лапарперції
Дослід	5,16±0,38	53,09±1,77*	21,27±4,48	8,58±1,76*	190,04±32,37*	
Контроль	6,74±0,64	62,04±3,26	21,60±3,96	13,26±3,07	345,91±138,31	24 год після другої запрограмованої лапарперції
Дослід	6,64±0,742	52,87±3,06*	17,11±1,12	8,49±0,75**	137,43±28,15**	
Контроль	6,78±0,84	61,42±3,92	18,39±0,99	13,75±4,07	362,58±48,41	24 год після третьої запрограмованої лапарперції
Дослід	5,43±0,6	50,18±1,60*	17,26±1,81	6,12±0,50	99,68±12,24**	
Контроль	6,85±1,74	67,55±5,24	20,32±1,80	17,32±2,44	236,23±95,83	24 год після четвертої запрограмованої лапарперції
Дослід	5,33±0,92	52,59±0,75*	17,82±1,53	7,47±2,84**	210,53±85,83	
Контроль	7,02±0,67	62,91±3,87	16,63±0,68	13,34±3,62	389,64±112,40	24 год після зашивання рани
Дослід	5,07±0,24	60,43±1,51	17,46±3,71	8,263±0,96	111,59±15,35**	

Примітка. * - коефіцієнт вірогідності р між прилеглими показниками < 0,05, ** - < 0,01 (наведені тільки статистично істотні відмінності).

вказувати як на домінування активності неспецифічних клітинних механізмів, так і на збільшення виходу цих клітин у тканини.

Параметри показників досліджених індексів у контрольній групі майже не змінилися. У дослідній групі в цей період зросли показники ЯІЗ, ІСМЛ та НЛК, натомість КР суттєво зменшився. Такі зміни свідчать, з одного боку, про триваючий імунний стрес. З іншого боку, регенераторний зсув ЯІС у хворих дослідної групи вказує на активнішу реакцію неспецифічних клітин, а зростання ІСМЛ – на паралельну реакцію специфічних імунокомпетентних клітин. Високі параметри НЛК у таких пацієнтів засвідчують домінування функції неспецифічної ланки захисту.

Аналіз біохімічних показників засвідчив деяке збільшення вмісту глюкози в крові, що можна пояснити стресовими змінами вуглеводного обміну [99]. Кількість загального білка закономірно зменшилася, більш виразно у дослідній групі, що є наслідком втрат через активне промивання очеревинної порожнини. Концентрація загального білірубіну у дослідній групі знизилася і суттєво не відрізнялася від такої у контрольній. Вміст сечовини в групах порівняння майже не відрізнявся, натомість кількість креатиніну в контрольній групі зросла, а показники статистично істотно переважали такі в дослідній групі, що засвідчує значно вищий рівень інтоксикації і доводить позитивні наслідки подовженого промивання очеревинної порожнини у хворих дослідної групи.

Через 24 год після виконання першої ЗЛ рівень лейкоцитозу зменшувався в обох групах, що вказує на стихання запального процесу. Попри це, у контрольній групі вміст ПЯН майже не змінився, а у дослідній – зменшився. Кількість СЯН у контрольній групі також не змінювалася, а у дослідній – зростала, що вказує на триваюче напруження механізмів лейкопоезу у хворих групи контролю і підтверджує стабілізацію процесів дозрівання лейкоцитів у хворих дослідної групи зазначену нами в попередній період спостереження.

Вміст Лф і Мн у контрольній групі майже не змінився. У дослідній групі кількість Лф також не змінювалася, натомість вміст Мн суттєво знизився. З огляду на прояви стабілізації механізмів лейкопоезу у таких хворих, низьку кількість

Лф і Мн у периферійній крові можна розцінити як наслідок виходу цих клітин у вогнище запалення. Водночас не виключено, що відсутність значних змін вмісту таких клітин у пацієнтів групи контролю могла бути результатом змін процесів хемотаксису, проникності судин тощо, зумовлених, серед іншого, порушеннями механізмів регуляції через більшу виразність запального процесу в черевній порожнині, зокрема, виявленими нами впродовж експериментальних досліджень.

Параметри показників ЯІС, ІСМЛ, КР та НЛК у контрольній групі суттєво не змінилися, що, разом з відсутністю значних змін показників загального аналізу крові на тлі триваючого перитоніту, може вказувати на деяку рефрактерність клітинної ланки захисту. У дослідній групі показники ЯІС, ІСМЛ та КР помірно знизилися, а НЛК – залишився на високому рівні. Зменшення параметрів ЯІС та ІСМЛ на тлі майже незмінних параметрів НЛК вказує на зменшення функційного напруження клітинних факторів захисту з домінуванням активності проліферації неспецифічних клітин. Зниження КР свідчить про триваючу стресову реакцію лейкопоезу.

Серед змін біохімічних показників у цей період спостереження зауважимо зменшення кількості загального білка у хворих дослідної групи, що є закономірним наслідком втрат через активне промивання очеревинної порожнини. Водночас концентрація сечовини і креатиніну в цій групі була статистично істотно нижчою, ніж у контрольній, що засвідчує виразний детоксикаційний ефект запропонованого методу лікування, прискорення відновлення функції печінки, нирок і метаболізму.

Через 24 год після другої ЗЛ загальна кількість лейкоцитів у контрольній групі дещо збільшилася, а у дослідній, навпаки, зменшилася. Вміст ПЯН у контрольній групі зменшився, СЯН – помірно зріс, кількість Лф дещо зменшилася, а Мн – зросла. Такі зміни можна розцінити, як стабілізацію процесів проліферації і диференціації імунокомпетентних клітин внаслідок стихання запального процесу під впливом проведеного лікування, що в дослідній групі зауважено нами ще в попередній період спостереження. В останній групі в цей час параметри

показників лейкоцитарної формули суттєво не змінювалися, хоча вміст СЯН і Лф неістотно зростав.

Параметри показника ЯІС в обох групах знизилися, що свідчить про зменшення напруження компенсаційних процесів. Показники ІСМЛ та НЛК у контрольній групі зростали, натомість у дослідній зменшувалися, а КР змінювалися з протилежними тенденціями. Такі різноспрямовані зміни вказують на посилення імунного стресу у хворих контрольної групи і зменшення таких явищ у пацієнтів дослідної групи.

Зміни біохімічних показників, загалом, були подібними до таких у попередній період спостереження. Привертає увагу, що у хворих контрольної групи збільшилася концентрація сечовини і креатиніну, а параметри показників статистично істотно перевищували такі у дослідній групі, що засвідчує перевагу використання запропонованого методу лікування.

Зміни показників загального аналізу крові через 24 год після третьої ЗЛ, загалом, засвідчували наявність триваючого запального процесу, хоча їхні співвідношення не дозволяли зробити вірогідні висновки. Зміни параметрів індексів також вказували на наслідки триваючого запалення.

Водночас у хворих дослідної групи надалі знижувалася концентрація сечовини і креатиніну, що свідчить про зниження інтоксикації. Натомість у контрольній групі ці показники залишалися на високому рівні.

Коректне порівняння показників після виконання четвертої ЗЛ унеможлиблювалось малою кількістю хворих, яким виконували таку кількість повторних санацій. Втім певні закономірності все ж були. Зокрема, в обох групах суттєво знизилася загальна кількість лейкоцитів. Зменшився вміст ПЯН, виразніше в контрольній групі. Кількість СЯН помірно зросла в контрольній групі, а в дослідній майже не змінилася. Вміст Лф суттєво знизився в контрольній групі й дещо зріс у дослідній. Кількість Мн змінилася з протилежною спрямованістю. Такі зміни свідчать про стихання запального процесу та певні відмінності функційного стану різних ланок захисту які, втім, однозначно оцінити неможливо.

Водночас динаміка показників індексів засвідчила деяку різницю, залежну від особливостей проведеного лікування. Зокрема, показники ЯІС зменшилися в групі контролю і майже не змінилися у дослідній групі. Такі зміни у хворих контрольної групи вказують на деяке пригнічення функційної здатності механізмів захисту. Підтвердженням цьому є різке збільшення ІСМЛ, яке вказує на посилення імунного стресу. Зниження показників НЛК у хворих дослідної групи свідчить про активування клітинних факторів специфічної відповіді, натомість значне зростання параметрів показника у хворих групи контролю вказує на активування неспецифічних клітин.

Динаміка біохімічних показників зберігала питомі закономірності, виявлені впродовж попередніх періодів спостереження, які вказували високий рівень інтоксикації у хворих контрольної групи і її поступове зниження у пацієнтів дослідної групи. Зауважимо, що висока функційна активність неспецифічних клітин, прояви якої зазначені нами вище, супроводжується значним зростанням секреції вільних радикалів, протеолітичних ферментів [63,232,241], що на тлі пригнічення функції органів – донаторів факторів захисту, проявами чого є біохімічні показники, може порушувати процеси регенерації і сприяти виникненню ускладнень.

Зміни показників загального аналізу крові через 24 год після припинення хірургічних утручань, попри деяке збільшення загальної кількості лейкоцитів у контрольній групі, вказували на стихання запального процесу і відновлення нормальних співвідношень між окремими клітинами. Зниження параметрів показників ЯІС, ІСМЛ, КР, НЛК засвідчували зменшення імунного стресу зростання активності специфічного клітинного компонента захисту, що є цілком закономірним за умов стихання запального процесу [63,67,75].

Водночас біохімічні показники вказували на значно вищий рівень інтоксикації у хворих групи контролю. Зростання вмісту загального білка у хворих дослідної групи засвідчило нормалізацію метаболізму.

Надалі параметри досліджених показників змінювалися без значних питомих закономірностей. На їхню динаміку суттєво впливали особливості основного

захворювання, супутньої патології, розвиток ускладнень, тому узагальнене оцінювання було неможливе. Здебільшого, перед випискою лабораторні показники нормалізувалися або були близькими до нормальних значень.

У жодного хворого, яким застосовували подовжену санацію, не було інтраабдомінальних ускладнень. Один хворий (9,1%) з групи контролю помер, у двох (18,18%) виникли залишкові інтраабдомінальні інфільтрати, що потребувало пролонгованого лікування. Середня тривалість лікування в дослідній групі становила $15,25 \pm 1,12$ проти $17,72 \pm 2,71$ днів у групі контролю.

Отже, викладене дозволяє підсумувати, що використання розробленого способу подовженої санації очеревинної порожнини дає змогу збільшити ефективність лікування, запобігати розвитку інтраабдомінальних ускладнень. Такий спосіб використаний нами також у 18 хворих на поширений перитоніт, віднесених до груп середнього і високого ризику, яким не виконували ЗЛ, з позитивним результатом. У жодному випадку ми не спостерігали будь-яких специфічних ускладнень. Це свідчить про ефективність запропонованого методу, що робить можливим і доцільним його широке клінічне застосування. Рациональними показаннями до використання є віднесення хворих до груп середнього і високого ризику за розробленою прогностичною шкалою.

Узагальнюючи викладене в даному розділі, й загалом в дослідженні, хочемо наголосити, що покращення результатів лікування хворих на гострий перитоніт можливе, за нашим переконанням, лише за умови комплексного підходу, базисом якого є патогенетично обґрунтована оптимізація всіх етапів лікування. Рациональною основою змін тактики можуть стати запропонована нами прогностична шкала, алгоритм і методи лікування.

Матеріали, викладені у даному розділі, відображені у 18 друкованих роботах і 2 патентах на корисну модель:

1. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Максим'юк ВВ, Гринчук АФ. Коморбідна патологія в невідкладній абдомінальній хірургії (на прикладі гострого перитоніту). Чернівці: Видавництво БДМУ; 2018. 262 с.

2. 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.
3. Гринчук АФ, Гринчук ФВ. Пролонгована санація очеревинної порожнини за гострого перитоніту. Хірургія України. 2017;4(64(1)):62-5.
4. 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.
5. Гринчук АФ. Комплексна профілактика ускладнень за гострого перитоніту. Хірургія України. 2018;4(68(1)):98-101.
6. Гринчук АФ. Комплексний підхід до діагностики та лікування поширеного гострого перитоніту. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2(68)):18-20.
7. 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.
8. 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)
9. Гринчук АФ. Тактика лікування хворих на гострий перитоніт. *Art of medicine.* 2020;3(15):53-6.
10. 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.
11. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Білоокій ОВ, Гринчук АФ. Вдосконалення санації черевної порожнини при гострому перитоніті. В: Матеріали IV науково-практичної конференції «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапе-

втичні і хірургічні аспекти»; 2015 Груд 4; Вінниця. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова; 2015, с. 26-8.

12. 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.

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

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Grynychuk 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.

19. 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.

20. 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.

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гострий перитоніт (ГП) є однією з найактуальніших проблем хірургії як в Україні, так і в світі [1-6]. Красномовним свідченням цього є показники летальності, яка за поширених форм перитоніту сягає 30-70% [7-12]. Проблеми патогенезу, діагностики й лікування ГП є об'єктом уваги дослідників ще з пори становлення сучасної медичної науки. Втім, незважаючи на численні дослідження етіології, патогенезу, методів діагностики і лікування, досягти єдності поглядів на ці питання не вдалося, що, насамперед, спричинено значною різноманітністю причин ГП і багатогранністю механізмів його розвитку [13-18].

Наслідком такої ситуації є, зокрема, принципово різні погляди на поширеність ГП, стадійність розвитку [6,12,13,14]. Це обумовлює суттєві відмінності в оцінюванні тяжкості ГП, прогнозуванні його перебігу і ймовірності розвитку ускладнень [4,11,12,20-22].

Результатом є неоднозначними підходи до вибору оптимального обсягу заходів на всіх етапах лікування. Дискутабельними залишаються критерії необхідності проведення передопераційного підготування і його обсяг [11,12,25-27]. Не напрацьовані об'єктивні методи оцінювання поширеності ГП [5,28]. Контраверсійними є погляди на обсяг і методи санації очеревинної порожнини [7,11,12, 14,17,22], необхідність застосування запрограмованих повторних санацій [11,12, 29-40]. Певні розбіжності наявні у поглядах на дронування очеревинної порожнини [5,15,41,48,183-185]. Суперечності стосуються також консервативного лікування після операції, насамперед, доцільності застосування, окрім інфузійної та антибактеріальної терапії, додаткових засобів, спрямованих на корекцію механізмів регуляції запального процесу тощо [12,27].

Отож більшість аспектів ГП потребують наступного поглибленого вивчення, на чому наголошено в дослідженнях останніх років [11,42]. На нашу думку, шлях до прогресу пролягає через прискіпливий аналіз механізмів патогенезу ГП, створення обґрунтованих методів діагностування і прогнозування, які дозволили би уніфікувати й стандартизувати тактику лікування.

Все це зумовило вибір теми дослідження, метою якого стало підвищення ефективності лікування хворих на гострий перитоніт шляхом комплексного аналізу провідних механізмів його прогресування і розробки на цій основі обґрунтованих діагностично-лікувальних заходів.

Аналіз сучасних даних щодо ГП засвідчив, що абсолютно всі аспекти проблеми залишаються дискусійними. Це, насамперед, питання патогенезу, провідні ланки якого оцінюють досить неоднозначно [1,6,7,11,12,56,58,62,67]. Відповідно, відсутня єдність поглядів на класифікацію [4,6,13,48,52,54], звідки випливають суперечливі погляди на принципи вибору лікувальної тактики [11,12,17,98].

Питомою ознакою досліджень останніх десятиліть є увага до регуляторів запального процесу. Це, серед іншого, окисно-відновна, протеолітична, фібринолітична системи [1,78,79,80,88,89,90]. Заразом в літературі майже відсутні дані щодо особливостей функційних змін означених систем на різних етапах ГП, взаємозв'язку таких змін з морфофункційним станом різних органів та сукупної комплексної оцінки. Отож проведення таких досліджень є актуальним.

Для вивчення механізмів патогенезу ГП нами проведені експериментальні дослідження реакцій протеолізу, фібринолізу, перекисного окиснення, антиоксидантного захисту, ендотоксикозу, а також морфофункційних змін внутрішніх органів.

Встановлено, що впродовж розвитку ГП відбуваються зміни активності механізмів протеолізу і фібринолізу, сутність яких залежить від періоду ГП. На ранніх етапах (6-12 год від початку), співвідношення динаміки досліджених показників засвідчують узгоджені контрольовані зміни активності механізмів, спрямовані на регуляцію запального процесу. Через 24 год виявлені ознаки деякої невідповідності, зокрема, надмірного наростання колагеназної і неферментаційної активності плазми. Через 48 год зафіксовані ознаки розвитку дисбалансу механізмів протеолізу і фібринолізу, зумовленого поступовим виснаження їхньої функційної здатності, а також впливом неконтрольованих чинників, джерелом яких є продукти розпаду тканин, бактерій та їхньої життєдіяльності. На завершальному етапі, через 72 год, зазначені прояви неконтрольованого необмеженого активування протеолізу, розвитку ДВЗ-синдрому.

Прогресування ГП супроводжує невинне активування окиснення ліпідів і білків, яке, за нашими даними, через 12 год після ініціації ГП набуває вибухоподібного перебігу. Паралельно синхронно зростає активність механізмів антиоксидантного захисту. Надалі виявлені ознаки розвитку і прогресування оксидативного стресу, що створює передумови для грубих порушень окисного метаболізму, рівноваги редокс-реакцій з розвитком неспроможності антиоксидантних механізмів.

Кореляційний аналіз параметрів досліджених критеріїв, сукупно з показниками вмісту молекул середньої маси в плазмі, що відображує ступінь токсичності [218], засвідчив наявність спільних закономірностей взаємозв'язків між показниками в окремі часові проміжки розвитку ГП, що є проявом стадійності його розвитку.

Для вивчення цього питання ми провели дискримінантний аналіз лабораторних показників, в якому, як класифікаційний фактор, ми обрали час, що минув від моменту ініціації перитоніту. В результаті встановлено, що розвиток ГП характеризується двома, чітко розмежованими стадіями, які поєднані спільними комплексними закономірностями змін лабораторних показників, котрі вказують на відмінності функційного стану досліджених регуляційних механізмів.

Для виявлення взаємозв'язку таких змін і морфофункційним станом внутрішніх органів ми провели гістологічні та гістохімічні дослідження тканин тонкої кишки, печінки, нирок, селезінки, легень. Результати засвідчили тісну взаємозалежність між структурними змінами означених органів і динамікою активності вивчених регуляційних механізмів. Аналіз виявив два розмежованих періоди, які принципово відрізняються морфологічними проявами. Впродовж перших 6-24 год, зміни, що спостережені в органах, засвідчили виникнення функційних змін. У наступний період, що починається через 48 год, виникають явища дегенерації і деструкції в тканинах усіх органів, які прогресують через 72 год. Це підтверджує думку дослідників [13,19,47,113] про доцільність виділення двох стадій розвитку ГП. Результати проведеного аналізу дають змогу стверджувати, що адекватними назвами цих стадій є реактивна і токсична.

У реактивній стадії спостерігаються ознаки узгодженого функціонування досліджених регуляційних механізмів, яке змінюється втратою балансу і зривом

регуляції в токсичній стадії. Одним з головних чинників, що спричиняють такий патоморфоз, є порушення скоротливої здатності кишок з розвитком їхнього паралічу і формуванням нового потужного джерела ендотоксинів на тлі зниження функційної активності органів і систем детоксикації.

За клінічних умов важливим мірилом тяжкості, відповідно, й стадії, ГП є його поширеність. Водночас питання поширеності ГП залишається одним з найбільш дискусійних. Розбіжності значною мірою зумовлені тим, що поширеність ГП визначають винятково візуальним оцінюванням змін очеревини (гіперемія, набряк, нашарування фібрину, наявність ексудату).

Для вивчення цього питання ми в експерименті дослідили здатність проникнення монохроматичного когерентного випромінювання в тканини очеревини. Для цього проводили опромінення парієтальної очеревини монохроматичним лазерним променем з довжиною хвилі випромінювання 0,63 мкм, джерелом якого був лазерний світлодіод, і визначали ширину зони розсіювання (ШЗР) променю у тварин з моделями асептичного й інфікованого ГП. Контролем були дані, отримані у інтактних щурів. Параметри показників суттєво відрізнялися в кожній групі. Втім видові відмінності біологічних тканин, індивідуальна варіабельність, освітленість, потужність джерела когерентного випромінювання, його відстань від очеревини тощо унеможливають їх використання. Для усунення впливу означених чинників і стандартизації даних ми визначили співвідношення параметрів абсолютних показників. Встановлено, що параметри показників відношення ШЗР запально зміненої ділянки очеревини до здорової мають незначну індивідуальну варіабельність і статистично істотно відрізняються за умов асептичного й септичного ГП. Зростання відношення ШЗР лазерного променю запально зміненою ділянкою парієтальної очеревини до ширини зони розсіювання здоровою очеревиною в 1,5-2 рази вказує на наявність асептичного ГП. Збільшення відносного показника двічі свідчить про розвиток септичного ГП.

Дослідження, проведені за клінічних умов, засвідчили, що параметри показників ШЗР лазерного променю у хворих змінюються з такими ж закономірностями. Статистично істотних відмінностей показників у разі місцевого, дифузного та роз-

литого ГП не було. Найвищі значення спостерігали за гнійного перитоніту, що підтвердило експериментальні дані. Це свідчить, що розроблений спосіб (патент № 143288) можна використовувати для оцінювання поширеності ГП.

Одним з дискутабельних питань лікування ГП залишається вибір оптимального способу інтраопераційної санації очеревинної порожнини. Дослідники, які використовують розчини антисептиків, обґрунтовують це потребою максимальної елімінації перитонеальної мікрофлори [30,32,34,35,145-149]. Автори, котрі рекомендують винятково сольові розчини, аргументують це негативним локальним впливом антисептиків на перебіг запалення [4,11,12,22,36,37]. Окремі автори пропонуються взагалі відмовитися від промивання [39] і використовувати сухе очищення. Наведені підходи поєднує намагання максимально елімінувати патологічний перитонеальний вміст і якнайменше пригнітити перебіг нормальної запальної реакції. Втім не надана увага створенню можливості впливу на саму очеревину, яка володіє захисними властивостями [247], для їх стимуляції.

Для вивчення цього питання нами в експерименті на тваринах з моделями ГП проведене порівняльне дослідження стану очеревини після промивання розчинами антисептиків і наступного інтраочеревинного уведення розчину інтерферону $\alpha 2b$ на 0,9% NaCl (0,3 млн МО/1 мл) в дозі 0,3 млн МО на 100 г маси. Встановлено, що промивання очеревинної порожнини розчином декаметоксину спричиняє пригнічення реакції клітинних механізмів захисту. Прояви активації неспецифічної ланки захисту зазначені лише через 12 год, а прояви ініціації специфічної ланки – через 24 год. Протягом 48 год не виявлені ознаки процесів регенерації. Інтраочеревинне уведення інтерферону $\alpha 2b$ після санації розчинами антисептиків сприяє прискореній активації механізмів захисту і їхньому адекватному функціонуванню. Через 6 год зазначені ознаки адекватної реакції неспецифічної ланки клітинного захисту на тлі менш виразних запальних змін парієтальної очеревини, Через 12 год виявлені ознаки активації специфічної ланки, а через 48 год – ознаки розвитку процесів регенерації. Це свідчить, що розроблений метод (патент № 116220) можна використовувати для лікування ГП.

Значну актуальність у разі ГП має діагностування його причини, особливості якої можуть суттєво впливати на тактику лікування. Нами у хворих на деструктивні форми гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, серед яких було 15 випадків гострого холециститу, 11 – деструктивного апендициту, 5 – защемлення грижі та 5 випадків перфораційної гастродуоденальної виразки, вивчена можливість використання з диференційно діагностичною метою визначення спектрів люмінесценції плазми венозної крові. Контролем була плазма крові здорових донорів.

У спектрах люмінесценції плазми крові здорових людей зазначений питомий максимум інтенсивності, локалізований на довжинах хвиль $\lambda = 474-475$ нм. У обстежених хворих максимальні показники потужності люмінесценції в цій області зміщені в короткохвильовий діапазон, починаючи з довжини хвилі $\lambda = 473$ нм. Попри це виявлені відмінності спектрального розподілу пікових значень інтенсивності люмінесценції, залежні від конкретного захворювання. Зокрема, у разі гострого апендициту максимальні параметри були 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. Це вказує, що в певних ситуаціях розроблений метод (патент № 139478) можна використовувати з метою диференційного діагностування означених захворювань.

Важливим елементом вибору лікувальної тактики є достовірне прогнозування перебігу ГП, можливості виникнення післяопераційних ускладнень, що дає змогу застосовувати профілактичні заходи. Для цього запропоновані численні методи, які базуються на урахуванні різноманітних показників [119-138,255,256]. Проте через різні причини, серед яких складність застосування, низька інформативність тощо, жоден з них не знайшов достатнього визнання. Важливо що переважна більшість прогностичних шкал дозволяє визначати ризик виникнення ускладнень лише після операції. Це обмежує можливість обґрунтованого застосування профілактичних заходів уже протягом передопераційного підготування.

З метою вдосконалення цього моменту нами проведений ретроспективний аналіз наслідків лікування 169 хворих на гостру хірургічну патологію, ускладнену різними формами ГП, віком від 17 до 84 років. Чоловіків було 98, жінок – 71. Серед них був 51 випадок гострого апендициту, 26 – гострої кишкової не пухлинної непрохідності, 23 – перфораційних гастродуоденальних виразок, 16 – защемленої грижі, по 13 – гострого холециститу і раку ободової кишки, ускладненого кишковою непрохідністю, 4 – акушерсько-гінекологічної патології, по 3 – перфорації і травми тонкої кишки, по 2 – гострого панкреатиту і післяопераційного перитоніту та 2 випадки іншої патології. Місцевий перитоніт діагностований у 45 хворих, дифузний – у 53, розлитий – у 57, загальний – у 13 хворих. У 79 пацієнтів були післяопераційні ускладнення, серед яких 24 випадки запалення і нагноєння рани, 5 – евітерацій, 14 – інтраабдомінальних інфільтратів і абсцесів, 18 – неспроможності кишкових швів, 18 – триваючого перитоніту. Померли 39 хворих. У 123 хворих діагностовано супутні захворювання.

Аналізували клінічні та антропометричні дані, результати лабораторних методів, параметри Мангаймського перитонітного індексу (МПІ), класу поєднаної патології (КПП), вік. Вплив факторів визначали за допомогою дисперсійного аналізу.

В підсумку нами розроблена шкала (патент № 143294), згідно з якою прогнозування післяопераційних ускладнень проводимо в два етапи. На першому етапі, до операції, у шкалу відібрані такі показники: характер основного захворювання і перитоніту, параметри КПП, яким, згідно з даними математичної обробки, надана певна кількість пунктів. Дисперсійний аналіз засвідчив статистично істотну залежність розподілу показників тяжкості післяопераційних ускладнень від обраних для прогнозування.

За сумою пунктів, визначеною згідно з шкалою, хворих попередньо 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. Таке розмежування 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. Комплексний аналіз клінічних і лабораторних показників засвідчив, що дисперсія параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень статистично істотно пояснюється внеском таких факторів: основний діагноз, КПП, МПП, вміст паличкоядерних нейтрофілів. На цій підставі створена уточнена шкала для другого етапу прогнозування в яку додатково залучений фактор виконання запрограмованої повторної санації очеревинної порожнини, оскільки повторні операції збільшують ризик виникнення ускладнень.

Розмежування груп ризику проводимо так: менше 18 пунктів – звичайний, 18-25 пунктів – збільшений (переважно ранові ускладнення), 26-34 пункти – середній (абсцеси, інфільтрати, дифузний перитоніт, неспроможність швів), більше 35 пунктів – високий ризик (тяжкий перитоніт, сепсис), що підтверджено результатами дисперсійного аналізу.

Проведені нами дослідження механізмів розвитку ГП, інформативності прогностичної шкали дозволили запропонувати алгоритм, який відображує основні, принципові, етапи діагностично-лікувальних заходів. Його застосування дозволяє диференційовано обирати необхідний обсяг заходів на всіх етапах лікування на основі обґрунтованого виділення груп ризику.

Основою лікування ГП є хірургічне втручання, ефективність якого значною мірою визначає консервативне періопераційне лікування. Насамперед, це проведення адекватного передопераційного підготування. Водночас конкретні показання до проведення суттєво відрізняються.

За основу корекції тактики лікування ми пропонуємо розроблену прогностичну шкалу. Наголошуємо, що її застосування не суперечить відомим правилам, а лише доповнює їх, надає тактиці гнучкості і, що важливо, дозволяє зробити це обґрунтовано. Обсяг лікувальних заходів, безумовно, слід обирати індивідуально в кожного пацієнта. Заразом слід урахувати спільні закономірності механізмів розвитку патологічних процесів.

У хворих групи звичайного і збільшеного ризику за визначення потреби передопераційного підготування і його обсягу доцільно керуватися стандартними

показаннями. У пацієнтів групи збільшеного ризику, за даними проведеного аналізу, зростає ймовірність виникнення ранових ускладнень (інфільтрати, нагноєння). Тому необхідним є посилення антибактеріальної терапії.

У хворих групи середнього ризику передопераційне підготування вважаємо за необхідне навіть за відсутності стандартних показань (порушення гемодинаміки, клініка розлитого перитоніту). Підготування у таких пацієнтів має превентивне значення. Його обсяг, загалом, не відрізняється від рекомендованого в настановах, разом обов'язковим є призначення комбінації антибіотиків.

Передопераційне підготування показано всім хворим групи високого ризику. Медикаментозний комплекс має спрямовуватися на корекцію наявних розладів функції органів і систем та боротьбу з інфекцією згідно з рекомендаціями настанов. З урахуванням виявлених нами особливостей механізмів розвитку ГП, вважаємо за потрібне призначати засоби, що впливають на надлишкову активність протеолітичної системи, нівелюють надмірну активність окисних реакцій, регулюють систему гемостазу, сприяють відновленню функційної здатності печінки, нирок, легень.

Післяопераційне лікування повинно логічно продовжувати лікувальну програму, розпочату протягом передопераційного підготування. Згідно з розробленим алгоритмом, впродовж операції уточнюємо групу ризику і вносимо відповідні корективи.

Рациональною основою вибору корегувальної терапії метаболічних і волемічних розладів вважаємо рекомендації відомих міжнародних настанов [4,11,12]. Втім такий підхід, заснований на статичному оцінюванні тяжкості стану хворого за допомогою певної шкали, на нашу думку, не враховує можливість поглиблення патологічних розладів внаслідок прогресування порушень механізмів регуляції запального процесу, зокрема, виявлених нами протягом експериментальних досліджень. Тому вважаємо за необхідне доповнювати базовий обсяг заходами, спрямованими на запобігання таким порушенням.

Антибактеріальну терапію, розпочату протягом передопераційного приготування, за необхідності коректуємо з урахуванням виявлених субопераційно

змін. Обираючи конкретні препарати і тривалість лікування керуємося рекомендаціями настанов з лікування сепсису й інтраабдомінального сепсису [4,11,12,22,27], які однотайні у підходах.

Базис інфузійної терапії становлять кристалоїдні й колоїдні кровозамінники. Безумовною є потреба проведення корекції порушень функції життєво важливих органів і систем, спричинених ГП чи наявною супутньою патологією.

Необхідність використання інших засобів, які у настановах з лікування абдомінального сепсису називають ад'ювантними [12], зокрема, імуностимуляції, антиоксидантів, еферентних методів тощо, висвітлена суперечливо. Приміром, міжнародні настанови з лікування сепсису [27] не рекомендують призначення таких заходів. Втім рівень доказовості цих рекомендацій здебільшого слабкий. Водночас автори настанов з лікування інтраабдомінального сепсису зауважують, що ефективність додаткових лікувальних заходів потребує дослідження.

На нашу думку, як в одних, так і в інших підходах наявна принципова помилка. Сутність її в тому, що попри вплив на етіологічний чинник (антибактеріальна терапія) і кінцеві наслідки спричинених ним метаболічних і волемічних порушень, заперечують або вважають другорядною потребу корекції механізмів їх розвитку. Водночас результати проведених досліджень дають підстави стверджувати, що за наявності показань така корекція повинна бути обов'язковим складником саме основних, а не допоміжних, лікувальних заходів.

З урахуванням отриманих даних, вважаємо за доцільне дотримуватися такої тактики. Хворим з груп звичайного і збільшеного ризику, з огляду на відсутність у них проявів порушень функціонування компенсаційно-приспосувальних механізмів, корекція, здебільшого, не показана. Хворим з групи середнього ризику такі заходи показані за наявності розлитого перитоніту. У разі місцевого перитоніту ці засоби, здебільше, не показані, а за дифузного ГП показання слід визначати індивідуально, керуючись клінічними проявами і результатами лабораторних обстежень. Всім хворим з групи високого ризику проведення корекції вважаємо абсолютно показаним. До складу терапії, за нашими даними, слід обов'язково включати

ти антиоксидантні й антипротеолітичні препарати, регулятори мікроциркуляції, засоби гепатопротекторної, нефропротекторної дії.

Одним з пріоритетних завдань післяопераційного лікування є відновлення функцій кишок. Як показали проведені дослідження, саме морфофункційні порушення їх стінок є одним з головних чинників, що запускають розвиток токсичної фази перитоніту з відповідними змінами стану всіх органів і систем. Вирішення цього завдання повинно, на нашу думку, спиратися на врахування основних чинників, які за умови перитоніту спричиняють перетворення кишкового просвіту на джерело токсинів і неконтрольованої продукції регуляційних агентів [205,243].

Суттєву роль у відновленні функцій кишок відіграє їх декомпресія, що спричинено негативними наслідками збільшення внутрішньокишкового тиску [267,268]. Для боротьби з цим вважаємо обов'язковим проведення інтубації тонкої кишки в усіх випадках розлитого перитоніту, для чого користуємося зондом типу Міллера-Еббота. Інтубацію товстої кишки застосовуємо, переважно, в разі її виразних паретичних змін. Окрім позитивних наслідків зниження внутрішньокишкового і внутрішньочеревного тиску, інтубація забезпечує низку інших важливих ефектів. Це, насамперед, виразний детоксикаційний, який виникає через відтік токсичного вмісту через зонд, що запобігає всмоктуванню. Для посилення цього ефекту використовуємо ентеросорбцію. Для стимулювання моторики кишок, окрім рекомендованих прокінетиків [11,12], застосовуємо додаткові заходи, серед яких уведення аміназину, прозерину, клізми.

Хірургічне втручання у разі ГП вирішує такі основні завдання: усунення джерела перитоніту; санація очеревинної порожнини; забезпечення умов для ефективного дренивання очеревинної порожнини й створення можливості для локального впливу на запальне вогнище в післяопераційний період. Водночас обсяг заходів з вирішення кожного із завдань, залишається предметом дискусій.

Оскільки детальний розгляд кожного з етапів втручання виходить за межі нашого дослідження, ми зупинилися на головних моментах. Загалом, ми дотримуємося принципів, викладених у визнаних міжнародних настановах [4,11,12], однак, з огляду на наявність дискутабельних питань, вважаємо за доцільне вно-

сити певні корективи. Проведені дослідження засвідчили, що раціональною основою таких коректив може бути запропонована прогностична шкала.

Отож у хворих з групи звичайного ризику, обсяг операції не відрізняється від рекомендованого. У хворих з групи збільшеного ризику, зростає небезпека виникнення ранових ускладнень – запально-інфільтративних і нагноєння післяопераційної рани. Для їх профілактики вважаємо за необхідне після зашивання очередини проводити поетапну санацію рани розчинами антисептиків протягом накладання швів. У пацієнтів з надмірною вагою і ожирінням неодмінно дрениємо підшкірну клітковину латексними випускниками. У разі виразних запальних змін глибоких шарів рани, за наявності супутньої патології, що порушує процеси регенерації, випускники залишаємо в глибоких шарах рани. За наявності додаткових чинників ризику застосовуємо також активне дренивання рани. У таких випадках, з огляду на збільшений ризик розвитку евентрацій та гриж, апоневроз зашиваємо з утворенням дублікатури.

У хворих з групи середнього ризику виникнення ускладнень, окрім посилення профілактики ранових ускладнень, слід акцентувати на заходах, що запобігають інтраабдомінальним ускладненням, кількість яких, за нашими даними, у таких пацієнтів зростає. Зокрема, за наявності чинників, що сприяють порушенням процесів регенерації (виразні запальні зміни тканин, кишкова обструкція, супутні захворювання), доцільно використовувати засоби, що запобігають виникненню неспроможності швів на порожнистих органах травлення.

Одним із складних питань хірургії є інтраопераційна тактика за виникнення неспроможності швів кукси ДПК після резекції шлунка, повторних перфорацій гострих виразок, ятрогенної травми ДПК [273-276]. Вибір методу ліквідації дефекту є непростим завданням, що зумовлено малою мобільністю ДПК, запальними змінами тканин, ригідністю тощо. Одним з варіантів виходу в такій ситуації є застосування зовнішньої дуоденостоми, яку формують на дренажній трубці, котру виводять назовні через черевну стінку [276]. Втім, через іммобільність ДПК, проблематичним моментом дуоденостомії є герметизація просвіту кишки, запобігання витoku агресивного вмісту. Для вирішення цього питання нами напрацьова-

ний спосіб формування дуоденостоми, котрий полягає в тому, що через дефект у просвіт кукси заводимо трубку, яку фіксуємо циркулярним швом до стінки ДПК, пересікаємо і низводимо круглу зв'язку печінки. Надсікаємо очеревину, що покриває круглу зв'язку і робимо у її тканинах тунель, через який проводимо вільний кінець трубки. Розріз по задньому краю зв'язки розширюємо і краї дефекту підшиваємо окремими швами до стінки ДПК навколо трубки. Її вільний кінець виводимо назовні через прокол черевної стінки. Передній край зв'язки фіксуємо до парієтальної очеревини навколо трубки. У такий спосіб дефект ДПК ізолюється від очеревинної порожнини.

У хворих з групи середнього ризику виникнення ускладнень вважаємо за необхідне збільшувати кількість дренажів очеревинної порожнини. Загалом, для визначення цієї потреби керуємося такими базовими рекомендаціями: принаймні один дренаж у разі місцевого перитоніту, два – за дифузного, чотири – за розлитого перитоніту [46,47]. Однак сповільнений регрес запального процесу, зумовлений порушеннями механізмів його регуляції, може сприяти виникненню ускладнень, спричинених, зокрема, недостатнім дренажуванням.

У хворих з розлитим гнійним перитонітом, виразними запальними змінами тканин, наявністю міцних нашарувань фібрину вважаємо за доцільне застосовувати подовжену санацію очеревинної порожнини. У пацієнтів з групи високого ризику, окрім описаних заходів вважаємо за доцільне розширяти показання до запрограмованої санації очеревинної порожнини.

Ми використовуємо таку техніку санації. Спочатку, після забору для бактеріологічного дослідження, відсмоктуємо наявний вміст. Відтак промиваємо очеревинну порожнину 0,9% розчином натрію хлориду, за потреби механічно видаляємо некротичні тканини, нашарування фібрину. Затим заливаємо розчин антисептика, який, після експозиції протягом 10-15 хвилин, відсмоктуємо. Потім знову промиваємо 0,9% розчином NaCl для елімінації залишків антисептика. У хворих з груп середнього і високого ризику, за відсутності протипоказань перед зашиванням черевної порожнини інтраперитонеально уводимо розчин інтерферону $\alpha 2b$ на 0,9% розчині натрію хлориду (0,3 млн МО/1 мл) в дозі 3 млн МО.

Заразом відомо, що жоден метод санації не забезпечує абсолютну мікробну деконтамінацію очеревинної порожнини, що є однією з причин прогресування перитоніту після операції [11,12,47,150]. Це може обумовлювати необхідність подовження місцевого впливу на перебіг запального процесу в очеревинній порожнині. Для цього використовують різні методики, як от, запрограмована повторна санація, лапаростомія, вакуумна терапія [7,14,16,17,151-161], які за сутністю є варіантами відкритого (напіввідкритого) живота. Показання до використання повторних санацій відрізняються різноманіттям. Аналіз літератури дозволяє зробити деякі узагальнення й виділити найпоширеніші. Це, зокрема, дуже тяжкий ГП; розлитий ГП спричинений патологією товстої кишки; ознаки високої контамінації ексудату анаеробною флорою; неможливість адекватної санації очеревинної порожнини протягом первинного втручання; невпевненість у видаленні джерела перитоніту або невстановлене джерело; дуже тяжкий стан хворих, який зумовлює необхідність якнайшвидшого закінчення первинної операції.

Частина показань цілком логічні й обґрунтовані. Водночас такі критерії, як тяжкий перитоніт, розлитий каловий перитоніт, що власне є відображенням тяжкості, не відрізняються чіткістю. На нашу думку, раціональним підґрунтям для визначення потреби у запрограмованих повторних санаціях може бути розроблена прогностична шкала. Результати проведених досліджень засвідчили, що такі втручання показані хворим на розлитий і загальний перитоніт, віднесеним до групи високого ризику.

Зауважимо, що заперечення запрограмованих повторних санацій є, певною мірою, небезпідставними. Противники методу аргументують свою позицію негативними наслідками втручань. Через це низка авторів пропонують заходи, що дозволяють посилити антибактеріальний вплив і зменшити кількість операцій. Це, зокрема, перитонеосорбція, дренажно-промивні, вакуумні системи тощо [163,175, 177-179]. Однак таким методикам притаманні певні недоліки, серед яких технічна складність, застосування вартісних пристроїв, збільшення ризику виникнення післяопераційних гриж та ін., що залишає актуальним питання вдосконалення цього важливого компоненту лікування.

Нами з цією метою напрацьований спосіб (патент № 109756), основою якого є використання розробленого багатопросвітнього пристрою (патент № 109758), через який після операції проводимо дренажування і санацію очеревинної порожнини. Протягом операції, після виконання основного етапу, до місця найбільшого скупчення ексудату або до найбільш ураженої ділянки підводимо пристрій, який складається з центральної трубки діаметром до 1,5 см, навколо якої розташовані периферійні тонкі трубки, діаметром просвіту до 0,5 см, довжиною до 25 см, які розгалужуються. Для виготовлення багатопросвітнього дренажу використовуємо силіконові або поліхлорвінілові трубки. Вільні кінці трубок, які виводимо назовні, зв'язуємо між собою. Основний кінець дренажу фіксуємо окремою прошивною лігатурою до краю шкіри у місці виведення. Довжину робочих кінців периферійних трубок обираємо індивідуально, залежно від конфігурації порожнини, яка підлягає дренажуванню. На робочому кінці кожної трубки наявні 3-6 дренажних отворів, залежно від потреби. Кількість цих трубок обираємо індивідуально, залежно від розміру простору, що підлягає дренажуванню.

Через трубку більшого діаметру відбувається постійний пасивний відтік з очеревинної порожнини назовні густішої фракції ексудату, збагаченого білковими компонентами. Розміри трубки та отворів запобігають закупорці відкладеннями фібрину. Тоншими трубками, згідно із законами гідродинаміки, активно відтікає рідка частина ексудату, що збільшує ефективність дренажування.

Збільшена поверхня дренажного пристрою забезпечує ефективніший відтік вмісту з очеревинної порожнини, а неправильна форма зменшує можливість щільного прилягання органів і тканин та ймовірність відмежування трубок від вільної очеревинної порожнини. Активний переважний відтік ексудату тоншими трубками запобігає його проникненню вздовж зовнішніх поверхонь трубок у тканини черевної стінки.

Конструкція пристрою дозволяє використовувати його впродовж тривалого проміжку часу, забезпечуючи адекватне активне та пасивне дренажування найбільш уражених ділянок очеревинної порожнини, оскільки, за потреби, є можливість провести промивання пристрою ззовні антисептичними розчинами через трубку

меншого діаметру без небезпеки переміщення інфікованих відкладень у очеревинну порожнину.

У післяопераційний період кожні 12 год через пристрій уводимо розчини антисептиків, які через тонкі трубки охоплюють велику площу враженої ділянки. Після уведення, просвіт трубок перекриваємо на 30 хв. для створення експозиції, відтак промиваємо 0,9% розчином натрію хлориду і відкриваємо для вільного відтоку вмісту. Подовжену санацію очеревинної порожнини проводимо до досягнення регресу запалення.

Проведені порівняльні дослідження ефективності запропонованого методу протягом запрограмованих повторних санацій очеревинної порожнини у хворих на розлитий ГП засвідчили, що його застосування дозволяє прискорити регрес запального процесу, нормалізацію стану хворих, зменшити кількість повторних утрочань.

Науково обґрунтована лікувальна тактика дозволила уникнути летальності, 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 доби.

Підсумовуючи викладене в нашому дослідженні, вважаємо за необхідне наголосити, що покращання результатів лікування хворих на гострий перитоніт можна досягти лише з використанням комплексного підходу, базисом якого є патогенетично обґрунтована оптимізація всіх етапів лікування. Раціональною основою змін тактики можуть стати запропонована нами прогностична шкала, алгоритм і методи лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації на основі експериментальних і клінічних досліджень наведено теоретичне та клінічне вирішення актуального завдання – поліпшення результатів лікування хворих на поширені форми гострого перитоніту шляхом застосування комплексного підходу із застосуванням напрацьованих методів діагностики, прогнозування перебігу і лікування.

1. Впродовж розвитку гострого перитоніту простежується чітка, залежна від часу, стадійність, зумовлена відповідними патогенетичними механізмами: протягом перших 6-24 год спостерігаються узгоджені збалансовані реакції систем регуляції – протеолітичної, фібринолітичної, окисно-відновної, а в тканинах тонкої кишки, печінки, нирок, селезінки, легень – переважно функційні зміни, що відповідає реактивній стадії; надалі в тканинах і органах виникають прояви дегенерації і деструкції, порушується баланс регуляційних систем, прогресує ендотоксикоз, що відповідає токсичній стадії.

2. Для прогнозування тяжкості перебігу перитоніту і виникнення післяопераційних ускладнень ефективною є розроблена шкала, яка передбачає два етапи: до операції проводиться оцінювання характеру основного захворювання, поширеності перитоніту, параметрів класу коморбідної патології; на другому етапі, інтраопераційно, оцінювання проводиться з урахуванням даних ревізії та лабораторних досліджень. Комплексний аналіз засвідчив, що дисперсія параметрів тяжкості післяопераційних ускладнень статистично істотно на 95% довірчому рівні пояснюється внеском таких факторів: основний діагноз, клас коморбідної патології, Мангаймський перитонітний індекс, вміст паличкоядерних лейкоцитів, виконання повторних санацій очеревинної порожнини, що дає можливість виділити групи звичайного, збільшеного, середнього і високого ризику виникнення післяопераційних ускладнень.

3. Для диференційної діагностики причин гострого перитоніту інформативним є розроблений метод, заснований на визначенні інтенсивності люмінесценції плазми венозної крові у діапазоні довжин хвиль $\lambda=466-476$ нм. У разі гостро-

го апендициту максимум інтенсивності, зазначений у здорових донорів на довжині хвилі $\lambda=474-475$ нм, зміщується на довжину хвилі $\lambda=472$ нм, у разі гострого холециститу і защемлених гриж – на довжину хвилі $\lambda=470$ нм, у разі перфораційних гастродуоденальних виразок – на довжину хвилі $\lambda=468$ нм.

4. За даними експериментальних і клінічних досліджень, об'єктивним інформативним методом діагностування поширеності гострого перитоніту є визначення ширини зони розсіювання парієтальною очеревиною лазерного променя, джерелом якого є діодний лазер з довжиною хвилі випромінювання $\lambda=0,63$ мкм, розміри зони на запально зміненій очеревині зростають, порівняно з незміненою, в 1,5 рази ($p<0,01$); збільшення розмірів у 1,5-2 рази свідчить про наявність асептичного перитоніту, а понад 2 рази – про септичний перитоніт ($p<0,01$).

5. За експериментальними даними промивання очеревинної порожнини розчином декаметоксину спричиняє пригнічення реакції місцевих клітинних механізмів захисту, активування яких зазначене лише через 12 год, і відтермінування понад 48 год проявів регенерації; після запропонованої інтраперитонеальної інстиляції інтерферону $\alpha 2b$ услід за розчинами антисептиків через 6 год спостерігаються ознаки активування реакції неспецифічної ланки клітинного захисту на тлі менш виразних запальних змін парієтальної очеревини, через 12 год виявляються ознаки активування специфічної ланки захисту, а через 48 год – ознаки процесів регенерації.

6. Використання розробленого методу подовженої санації очеревинної порожнини, з використанням запропонованого дренажного пристрою, через який в післяопераційний період регулярно проводять промивання розчинами антисептиків, дозволяє прискорити регрес запального процесу, інтоксикаційного синдрому, зменшити кількість запрограмованих повторних санацій, запобігати розвитку інтраабдомінальних запальних ускладнень.

7. Застосування запропонованого діагностично-лікувального алгоритму, який передбачає обґрунтовану корекцію перед-, інтра- та післяопераційних заходів, дало змогу уникнути ранніх післяопераційних ускладнень у хворих на дифузний

перитоніт; у хворих на розлитий перитоніт на 9,1% знизити летальність, на 18,8% знизити частоту розвитку залишкових інтраабдомінальних інфільтратів, запобігати нагноєнням післяопераційної рани, скоротити терміни перебування хворих у стаціонарі, в середньому, на 2,5 дні.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для оцінювання стану хворих на гострий перитоніт доцільно використовувати класифікацію, що передбачає виділення двох стадій – реактивної і токсичної.

2. Для диференційного діагностування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини доцільно застосовувати напрацьований метод, що полягає у визначенні спектрів люмінесценції плазми венозної крові, при цьому локалізація максимальних показників потужності флуоресценції на довжини хвилі $\lambda = 472$ нм, вказує на наявність гострого апендициту, на довжині хвилі $\lambda = 468$ нм – на наявність перфораційної виразки, на довжині хвилі $\lambda = 470$ нм свідчить на користь гострого холециститу або защемленої грижі.

3. Для прогнозування перебігу гострого перитоніту і ймовірності розвитку післяопераційних ускладнень доцільно використовувати напрацьовану двоетапну шкалу, на першому етапі, до операції, хворих поділяють на групи звичайного (2-4 пункти), збільшеного (5-7 пунктів), середнього (8-9 пунктів) і високого (10 і більше пунктів) ризику виникнення ускладнень, на другому етапі, впродовж операції, розмежування проводиться так: 18 пунктів – звичайний ризик, 18-25 пунктів – збільшений, 26-34 пункти – середній, більше 35 пунктів – високий ризик.

4. Для об'єктивного визначення поширеності гострого перитоніту доцільно використовувати визначення ширини зони розсіювання лазерного променя з довжиною хвилі 0,63 мкм парієтальною очеревиною, зростання відношення ширини зони розсіювання досліджуваною ділянкою очеревини до ширини зони розсіювання не зміненою очеревиною в 1,5-2 рази вказує на наявність перитоніту.

5. Передопераційне підготування хворим групи звичайного і збільшеного ризику слід проводити за стандартними показаннями, водночас хворі групи збільшеного ризику потребують посилення антибактеріальної терапії; хворим групи середнього і високого ризику підготування слід проводити навіть за відсут-

ності стандартних показань, хворим групи високого ризику слід, окрім базисних заходів, призначати засоби антипротеолітичної, антиоксидантної, гепато- і нефропротекторної дії.

6. В післяопераційний період хворим групи звичайного ризику терапію слід проводити в стандартному обсязі, у хворих групи збільшеного і середнього ризику слід посилювати антибактеріальну терапію і застосовувати активну профілактику ранових ускладнень; хворим групи середнього ризику з розлитим перитонітом і хворим групи високого ризику слід, окрім того, призначати засоби антипротеолітичної, антиоксидантної, гепато- і нефропротекторної дії, посилювати детоксикаційні заходи.

7. Інтраопераційно у хворих групи звичайного ризику слід застосовувати стандартний обсяг заходів, а хворі збільшеного ризику додатково потребують дренивання післяопераційної рани; у хворих групи середнього ризику потрібно використовувати цілеспрямовані заходи з профілактики неспроможності швів на порожнистих органах травлення і збільшувати кількість дренажів очеревинної порожнини; у хворих групи середнього ризику за наявності розлитого перитоніту і хворих групи високого ризику, окрім того, слід застосувати подовжену санацію очеревинної порожнини.

8. Хворим групи середнього і високого ризику після промивання очеревинної порожнини розчинами антисептиків доцільно проводити інтраочеревинну інстиляцію розчину інтерферону $\alpha 2b$ на 0,9% розчині натрію хлориду (0,3 млн МО/1 мл) в дозі 3 млн МО.

9. Для проведення подовженої санації очеревинної порожнини доцільно використовувати підведення до ділянки найбільшого ураження напрацьованого багатопроектного пристрою, що складається з центральної трубки діаметром до 1,5 см, і периферійних трубок, діаметром просвіту до 0,5 см, кількість і довжину котрих обирають індивідуально, через який після операції кожні 12 год проводити уведення розчину антисептика, після чого просвіт трубок перекривати на 30 хв для створення експозиції, відтак промивати 0,9% розчином натрію хлориду і відк-

ривати для вільного відтоку вмісту; подовжену санацію проводити до досягнення регресу запалення.

10. За потреби формування дуоденостоми, доцільно використовувати напрацьований спосіб, який полягає в тому, що через дефект у просвіт ДПК потрібно завести трубку, котру зафіксувати циркулярним швом до стінки кишки, відтак пересікти і низвести круглу зв'язку печінки, надікти очеревину, що її покриває і зробити в її тканинах тунель, через який провести вільний кінець трубки, розріз по задньому краю зв'язки розширити і краї дефекту підшити окремими швами до стінки ДПК навколо трубки, а її вільний кінець вивести назовні через прокол черевної стінки, передній край зв'язки зафіксувати до парієтальної очеревини навколо трубки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Дзюбановський ІЯ, Вєрвега БМ, Продан АМ, Ковальчук АА. Експериментальне обґрунтування розвитку синдрому поліорганної недостатності на основі динаміки морфологічних змін внутрішніх органів при гострому поширеному перитоніті. Клін анат та оперативна хірургія. 2019;18(3):43-8.
2. Полянський ІЮ. Стратегія і тактика лікування гострого перитоніту XXIV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 262-63.
3. Криворучко ІА, Антонова МС. Ранні та пізні ускладнення при лікуванні хворих на абдомінальний сепсис. Харків хірургіч школа. 2016;2:56-60
4. Hecker A, Reichert M, Reuß CJ, Schmoch T, Riedel JG, Schneck E, et al. Intra-abdominal sepsis: new definitions and current clinical standards. Langenbecks Arch Surg. 2019;404(3):257-271. doi: 10.1007/s00423-019-01752-7.
5. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. BMJ. 2018 Jun 18;361:k1407. doi: 10.1136/bmj.k1407.
6. Germer CT, Eckmann C. Peritonitis. Der Chirurg. 2016;87(1):5-8. doi: 10.1007/s00104-015-0118-5.
7. Польовий ВП, Бойко ВВ, Сидорчук РІ, редактори: Перитоніт – одвічна проблема невідкладної хірургії. Чернівці: Медуніверситет; 2012. 376 с.
8. Лупальцов ВІ, Ягнюк АІ, Трофімова АВ. Лікування хворих похилого та старечого віку з гострим перитонітом на сучасному етапі. Харків хірургіч школа. 2015;2:21-4.
9. Шевчук ІМ, Дроняк ММ, Попадюк ОЯ, Федорків МБ, Дроняк ВМ. Результати хірургічного лікування хворих на післяопераційний перитоніт. Шпит хірургія. 2018;1:61-6.
10. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: «AbSeS», a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. Intensive Care Med. 2019;45(12):1703-1717. doi: 10.1007/s00134-019-05819-3.

11. Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(1):1-76. doi: 10.1089/sur.2016.261.
12. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Marja A. et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*. 2017;12:22. doi: 10.1186/s13017-017-0132-7
13. Полянський ІО, Гринчук ФВ, Андрієць ВВ, Максим'юк ВВ, Бродовський ВВ, Войтів ЯЮ. Класифікація гострого перитоніту. *Клін анат та оперативна хірургія*. 2012;11(2):68-70.
14. Андрущенко ВП, Андрущенко ДВ, Федоренко СТ, Дворчин ОМ. Гострий гнійний поширений перитоніт: концептуальні аспекти сучасної хірургічної тактики ХХІV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 231-32
15. Müller V, Koplín G, Pratschke J, Raue W. Die Therapie der akuten sekundären Peritonitis. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2018;113:299-304. doi:10.1007/s00063-017-0309-6.
16. Ross JT, Matthay MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention *BMJ*. 2018;361:k1407. doi: 10.1136/bmj.k1407.
17. van Ruler O, Boermeester MA. Surgical treatment of secondary peritonitis A continuing problem. *Der Chirurg*. 2017;88(1):1-6.
18. Beyer K, Menges P, Keßler W, Heidecke CD. Pathophysiology of peritonitis. *Chirurg*. 2016 87(1):5-12. doi: 10.1007/s00104-015-0117-6.
19. Lumbroso D, Soboh S, Maimon A, Schiff-Zuck S, Ariel A, Burstyn-Cohen T. Macrophage-Derived Protein S Facilitates Apoptotic Polymorphonuclear Cell Clearance by Resolution Phase Macrophages and Supports Their Reprogramming. *Front Immunol*. 2018;9:358. doi: 10.3389/fimmu.2018.00358.

20. Сидорчук РІ, Хомко ОЙ, Плегуча ІМ, Кнут РП, Плегуча ОМ. Оцінка тяжкості стану хворих на гострий перитоніт, ускладнений абдомінальним сепсисом. Сучасні мед технології. 2019;4:75-8.
21. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Іванчук МА. Прогнозування розвитку ранніх післяопераційних запально-деструктивних ускладнень в абдомінальній хірургії XXIV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 243-244.
22. Wang Y, Guo J, Xiong T, Wang F, Kou G, Ning H. The quality assessment of intraabdominal infection guidelines/consensuses in 2 decades - which are better and any changes? *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(50):e23643. doi: 10.1097/MD.00000000000023643.
23. Полянський ІЮ, Москалюк ВІ. Персоналізований підхід до лікування гострого перитоніту на основі генетичних досліджень. Сучасні медичні технології. 2019;2(2): 24-8.
24. Фомін ПД, Шаповал СД, Сидорчук РІ. Абдомінальний сепсис. Перитоніт – дискусійні та невирішені питання. Сучасні медичні технології. 2019;2(2):70-5.
25. Кацал ВА. Програма комплексного періопераційного лікування хворих на розповсюджений гнійний перитоніт. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2014;18(1(1)):73-7.
26. Лупальцов ВІ, Ягнюк АІ. Шляхи поліпшення результатів лікування перитоніту на сучасному етапі. Клін хірургія. 2015;4:32-6.
27. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
28. Tolonen M, Sallinen V, Leppäniemi A, Bäcklund M, Mentula P. The role of the intra-abdominal view in complicated intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2019;14:15. doi: 10.1186/s13017-019-0232-7

29. Дзюбановський ІЯ, Бенедикт ВВ. Гострий поширений перитоніт. Лапаростомія чи програмована релапаротомія? Клін анат та оперативна хірургія. 2014;13(1):53-5.
30. Грубник ВВ, Ткаченко АІ, Койчев ЕА, Ромак РП. Выбор способа санации брюшной полости у больных с острым распространенным гнойным перитонитом. Харків хірургіч школа. 2017;1:19-22.
31. Подлесний ВІ, Лавренко ДО, Лисенко РБ. Тактика застосування методу «відкритого живота» при лікуванні перитоніту. Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад. 2017;17(2):167-70.
32. Мороз ПВ. Нові методи санації очеревинної порожнини при розповсюджених формах перитоніту XXIV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 258-59.
33. Андрющенко ВП, Андрющенко ДВ, Федоренко СТ. Релапаротомія як ефективний метод корекції ускладнень у хірургії гострих захворювань органів черевної порожнини XXIV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 274-75.
34. Фелештинський ЯП, Демкович ОП, Дядик ОО, Сміщук ВВ. Експериментально-морфологічне обґрунтування використання антисептичного гелевого розчину при загальному перитоніті. Хірургія України. 2019;3:19-25.
35. Hesami MA, Alipour H, Daylami HN, Alipour B, Bazargan-Hejazi S, Ahmadi A. Irrigation of Abdomen With Imipenem Solution Decreases Surgical Site Infections in Patients With Perforated Appendicitis: A Randomized Clinical Trial. Iran Red Crescent Med J. 2014;16(4): e12732.
36. Nunes VR, Barbuto RC, Vidigal PV, Pena GN, Rocha SL, de Siqueira LT, et al. Effect of peritoneal cavity lavage with 0.9% and 3.0% saline solution in the lung and spleen of gerbils with induced peritonitis. Surg Infect (Larchmt). 2014;15(2):84-9.
37. Singal R, Dhar S, Zaman M, Singh B, Singh V, Sethi S. Comparative Evaluation of Intra-Operative Peritoneal Lavage with Super Oxidized Solution and Normal Saline in Peritonitis Cases; Randomized Controlled Trial. Maedica (Buchar). 2016;11(4):277-85.

38. Coccolini F, Roberts D, Ansaloni L, Ivatury R, Gamberini E, Kluger Y, et al. The open abdomen in trauma and non-trauma patients: WSES guidelines. *World J Emerg Surg.* 2018;13:7. doi: 10.1186/s13017-018-0167-4.

39. Koç TR, Tarhan ÖR, Sarıçık B. Effects of peritoneal lavage and dry cleaning on bacterial translocation in a model of peritonitis developed using cecal ligation and puncture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(4):281-86.

40. Inukai K, Usui A, Yamada M, Amano K, Mukai N, Tsunetoshi Y, et al. Open abdominal management for perforative peritonitis with septic shock: a retrospective analysis on usefulness of a standardized treatment protocol. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2021;47(1):93-8. doi: 10.1007/s00068-019-01132-2.

41. Rather SA, Bari SU, Malik AA, Khan A. Drainage vs no drainage in secondary peritonitis with sepsis following complicated appendicitis in adults in the modern era of antibiotics. *World J Gastrointest Surg.* 2013;5(11):300-5. doi:10.4240/wjgs.v5.i11.300.

42. Rebibo L, Ebosse I, Iederan C, Mahjoub Y, Dupont H, Cosse C, Regimbeau JM. Does drainage of the peritoneal cavity have an impact on the postoperative course of community-acquired, secondary, lower gastrointestinal tract peritonitis? *Am J Surg.* 2017;214(1):29-36. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.031.

43. Гресько ММ, Гресько МД. Патогенетичні аспекти комплексного лікування гострого перитоніту. *Клін анат та оперативна хірургія.* 2017;16(2):87-90.

44. Сорокина ЕЮ, Панин АН, Страх ОП. Эффективность методов послеоперационной коррекции метаболического гемостаза у больных с острым перитонитом. *Біль, знеболювання і інтенс терап.* 2018;2:55-62.

45. Wu XW, Ren JA. Interpretation of domestic and foreign guidelines on diagnosis and treatment of abdominal infection. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2020;23(11):1023-27. doi: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200810-00466.

46. Шалимов АА, Шапошников ВИ, Пинчук МП. Острый перитонит. Этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Киев: Наукова думка. 1981. 287с.

47. Спиженко ЮП, Мильков ОБ, Лагода АЕ, Дуденко ВГ, Шевченко СИ. Острый гнойный перитонит. Харьков: Прапор, 1997. 190 с.
48. Бойко ВВ, Криворучко ИА, Тесленко СН, Сивожелезов АВ. Распространенный гнойный перитонит. Харьков: Прапор, 2008. 280 с.
49. Holzheimer RG, Muhrer KH, L'Allemand N, Schmidt T, Henneking K. Intraabdominal infections: classification, mortality, scoring and pathophysiology. *Infection*. 1991;19(6):447-52. doi: 10.1007/bf01726463.
50. Toni Hau. Biology and Treatment of Peritonitis: The Historic Development of Current Concepts. *J Am Coll Surg*. 1998; 186(4):475-484. doi: 10.1016/S1072-7515(98)00050-7.
51. Дроняк ММ. Особливості лікування хворих на післяопераційний перитоніт XXIV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 248-249.
52. Wittmann DH, Syrrakos B, Wittmann MM. Advances in the Diagnosis and Treatment of Intra-abdominal Infection. *Problems in general surgery*. 1993;10(3) 604-27.
53. van Ruler O, Boermeester MA. Die chirurgische Therapie der sekundären Peritonitis. *Chirurg*. 2016; 87:13-9. doi 10.1007/s00104-015-0115-8.
54. Jovanovic D, Loncar Z, Doklestic K, Karamarkovic A. Intra-abdominal infection and acute abdomen-epidemiology, diagnosis and general principles of surgical management. *Sanamed*. 2015;10(1):69-78.
55. Meena LN, Jain S, Bajiya P. Gastrointestinal perforation peritonitis in India: A study of 442 cases. *Saudi Surg J*. 2017;5:116-21. doi: 10.4103/ssj.ssj_33_17.
56. Martin-Lopez A, Castano-Avila S, Maynar-Moliner FJ, Urturi-Matos JA, Manzano-Ramírez A, Martin-Lopez HP. Tertiary peritonitis: as difficult to define as it is to treat. *Cir Esp*. 2012;90(1):11-6. doi: 10.1016/j.ciresp.2010.11.005.
57. Ravinder N, Krishnaiah. A Study on Ethology and Management of Peritonitis. *Ann. Int. Med. Den. Res*. 2015;1(3):363-365.
58. Wittmann DH. *Intra-abdominal Infections*. New York: Marcel-Dekker; 2010. 93 p.

59. Evans HL, Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Pruett TL, Sawyer RG. Tertiary peritonitis (recurrent diffuse or localized disease) is not an independent predictor of mortality in surgical patients with intraabdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2001;2(4):255-63. doi: 10.1089/10962960152813296.
60. Skipworth RJE, Fearon KCH. Acute abdomen: peritonitis. *Surgery*. 2008; 26(3) 98-101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2008.01.004>.
61. Chakiath JA, Oommen AN, Harikrishnan CP, Arun P, Tintumole CT. et al. Evaluation of prognosis in patients with perforation peritonitis using Mannheim peritonitis index. *Saudi J Med*. 2020; 5(3):138-44. doi:10.36348/sjm.2020.v05i03.002.
62. Ерюхин ИА, Белый ВЯ, Вагнер ВК. Воспаление как общебиологическая реакция: на модели острого перитонита. Ленинград: Наука, 1989. 262 с.
63. Регеда МС, Бойчук ТС, Бондаренко ЮІ. Запалення – типовий патологічний процес. Вид. 2-ге, допов. та переробл. Львів: Львів нац мед ун-т ім. Д. Галицького; 2013. 147 с
64. Serhan CN, Ward PA, Gilroy DW. *Fundamentals of Inflammation*. Cambridge University Press; 2010. 473 p.
65. Fieren MW. The local inflammatory responses to infection of the peritoneal cavity in humans: their regulation by cytokines, macrophages, and other leukocytes. *Mediators Inflamm*. 2012;1-9. doi: 10.1155/2012/976241.
66. Давыдовский ИВ. *Общая патология человека*. 2-е изд., перераб. и доп. М: Медицина;1969. 612. с.
67. Гаин ЮМ, Леонович СИ, Завада НВ, Алексеев СА, Руденок ВВ. Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. Минск: ООО «Юнипресс», 2001. 256 с.
68. Барабой ВА, Сутковой ДА. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и при патологии. Киев: Чернобыльинтеринформ, 1997. Часть 1. 202 с.
69. Davies MJ. Protein oxidation and peroxidation. *Biochem J*. 2016;473(7):805-25. doi: 10.1042/BJ20151227.

70. Butterfield DA, Perluigi M. Redox Proteomics: A Key Tool for New Insights into Protein Modification with Relevance to Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2017;26(7):277-279. doi: 10.1089/ars.2016.6919.
71. Rath E, Haller D. Inflammation and cellular stress: a mechanistic link between immune-mediated and metabolically driven pathologies. *Eur J Nutr*. 2011;50(4):219-33. doi: 10.1007/s00394-011-0197-0.
72. Adach W, Olas B. The role of CORM-2 as a modulator of oxidative stress and hemostatic parameters of human plasma in vitro. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184787. doi: 10.1371/journal.pone.0184787.
73. Bochkov V, Gesslbauer B, Mauerhofer C, Philippova M, Erne P, Oskolkova OV. Pleiotropic effects of oxidized phospholipids. *Free Radic Biol Med*. 2017;111:6-24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.034.
74. Sonogo G, Abonnenc M, Tissot JD, Prudent M, Lion N. Redox Proteomics and Platelet Activation: Understanding the Redox Proteome to Improve Platelet Quality for Transfusion. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2): E387. doi: 10.3390/ijms18020387.
75. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai Sh. Cellular and molecular immunology. 7th ed. International edition. Philadelphia: Elsevier/ Saunders; 2012. 545 p.
76. Беленічев ІФ, Левицький ЕЛ, Губський ЮІ, Коваленко СІ, Марченко ОМ. Антиоксидантна система захисту організму. *Український журнал сучасних проблем токсикології*. 2002;19(3):24-31.
77. Резніков ОГ, Полумбрик ОМ, Бальон ЯГ, Полумбрик МО. Про- та антиоксидантна системи і патологічні процеси в організмі людини. *Вісн. НАН України*. 2014;10:17-29.
78. Роговий ЮЄ, Білоокий ОВ. Окисномодифіковані білки за гістохімічними даними у нирках і печінці щурів за неінфікованого та інфікованого жовчного перитоніту. *Клін анат та оперативна хірургія*. 2015;14(4):76-9. doi: 10.24061/1727-0847.14.4.2015.16.
79. Kaplan M, Ateş I, Akdoğan Kayhan M, Kaçar S, Gökbulut V, Coşkun O, et al. Diagnostic utility of oxidative and non-oxidative markers for spontaneous bacterial peritonitis in non-malign ascites. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(2):279-84.

80. Дзюбановський ІЯ, Вервега БМ, Підручна СР, Мельник Н.А. Стан антиоксидантної системи захисту при експериментальному перитоніті на тлі цукрового діабет. Шпит хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука 2019;1:31-6.
81. Gaschler MM, Stockwell BR. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017;482(3):419-425. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.10.086.
82. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid Peroxidation Products in Human Health and Disease. 2016. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:2163285. doi: 10.1155/2017/2163285.
83. Rose-John S. Molecular Cell Research Proteolysis as a Regulatory Event in Pathophysiology. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2017;1864(11B):2057-240.
84. Веремеєнко КН, Голобородько ОП, Кизим АІ. Протеоліз в нормі і при патології. К.: Здоров'я; 1988. 200 с.
85. Nissinen L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1840(8):2571-80. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007.
86. Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity.* 2019;50(6):1352-64. doi: 10.1016/j.immuni.2019.05.020.
87. Клименко ЮА, Клименко АО. Значення порушення метал-металоферментного гомеостазу в патогенезі ендогенної інтоксикації хворих на гострий перитоніт. *Галицький лікар. вісн.* 2013;20(2):61-3.
88. Іващук ОІ, Гушул ІЯ. Особливості фібринолітичної та протеолітичної активності очеревини за гострого поширеного перитоніту на тлі раку ободової кишки. *Онкологія.* 2015;17(3):210.
89. Гринчук ФВ. Характеристика протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові за умов експериментального перитоніту на тлі патології печінки і нирок. Сучасні наукові дослідження представників медичної науки – прогрес медицини майбутнього: збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції. Київ, 2017. 13-7.

90. Бочаров АВ. Тканинна фібринолітична активність в органах очеревинної порожнини при експериментальному жовчному перитоніті. Бук мед вісник. 2002;1-2:46-9.
91. Сидорчук РІ. Порушення локального протеолізу–фібринолізу стінки тонкої кишки в умовах абдомінального сепсису. Бук мед вісник. 2003;7(2):169-71.
92. Venugopal A. Disseminated intravascular coagulation. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):603-8. doi: 10.4103/0019-5049.144666.
93. Levi M, Sivapalaratnam S. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis. *Expert Rev Hematol.* 2018 Aug;11(8):663-72. doi: 10.1080/17474086.2018.1500173.
94. Швець ВІ, Роговий ЮЄ, Шкробанець ІД. Патолофізіологія взаємодії систем регуляції агрегатного стану крові та водно-сольового обміну. Чернівці: Місто; 2009. 370 с.
95. Губский ЮИ. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз. Киев-Винница. 2015. 360 с.
96. Martinez M, Weisel JW, Ischiropoulos H. Functional impact of oxidative post-translational modifications on fibrinogen and fibrin clots. *Free Radic Biol Med.* 2013;65: 411-8. 10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.039.
97. Lados-Krupa A, Konieczynska M, Chmiel A, Undas A. Increased Oxidation as an Additional Mechanism Underlying Reduced Clot Permeability and Impaired Fibrinolysis in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2015;2015:456189. doi: 10.1155/2015/456189
98. Moore LJ, Todd SR. Editors: Common Problems in Acute Care Surgery. Second Edition. Springer. 2017. 507 p. doi 10.1007/978-3-319-42792-8
99. Гринберг АА, редактор: Неотложная абдоминальная хирургия. Москва: Триада-Х. 2000. 496 с.
100. Гостищев ВК, Сажин ВП, Авдовенко АЛ. Перитонит. Москва: ГЭОТАР-МЕД. 2002. 240 с.
101. Morvan AC, Hengy B, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Forel JM, Argaud L, et al. Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day

mortality in critical care-an analysis of the OUTCOMEREA database. *Crit Care*. 2019;23(1):307. doi: 10.1186/s13054-019-2581-8.

102. De Cesare L, Xu TQ, Saclarides C, Coughlin JM, Chivukula SV, Woodfin A, et al. Trends in Antibiotic Duration for Complicated Intra-Abdominal Infections : Adaptation to Current Guidelines. *Am Surg*. 2021;87(1):120-24. doi: 10.1177/0003134820942186.

103. Tian Y, Xie X, Xiang S, Yang X, Zhang X, Shou Z, et al. Risk factors and outcomes of high peritonitis rate in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(49):e5569. doi: 10.1097/MD.0000000000005569.

104. Hayashi K, Sasabuchi Y, Matsui H, Nakajima M, Ohbe H, Ono K, et al. Clinical Effect of the Acrylonitrile-Co-Methallyl Sulfonate Surface-Treated Membrane as a Cytokine Adsorption Therapy for Sepsis due to Acute Panperitonitis: A Retrospective Cohort Study. *Blood Purif*. 2020;15:1-8. doi: 10.1159/000504560.

105. Baba Guru Prasad N, Bhaskar Reddy KV. A study of acute peritonitis: evaluation of its mortality and morbidity. *Int Surg J*. 2016;3(2):663-8. doi: 10.18203/2349-2902.isj20161140.

106. Струков АИ, Петрова ВИ, Паукова ВС. Острый разлитой перитонит. М.: Медицина; 1987. 288 с.

107. Мільков БО, Білоокій ВВ, Ахтемійчук ЮТ. Місцевий перитоніт. Чернівці: Прут. 2001. 256 с.

108. Фомін ПД, Усенко ОЮ, Березницький ЯС, редактори: Невідкладна хірургія органів черевної порожнини (стандарти організації та професійно орієнтовані алгоритми надання хірургічної допомоги). Київ: Бібліотека «Здоров'я України». 2018. 354 с.

109. Цыганенко АЯ, редактор: Гнойный перитонит: патофизиология и лечение. Х.: Контраст. 2002. 280 с.

110. Симонян КС. Перитонит. Москва: Медицина.1971. 296 с.

111. Hall JC, Heel KA, Papadimitriou JM, Platell C. The pathobiology of peritonitis *Gastroenterology*. 1998;114(1):185-96. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70646-8

112. Frantzides CT, Mathias C, Ludwig KA, Edmiston CE, Condon RE. Small bowel myoelectric activity in peritonitis. *Am J Surg.* 1993;165(6):681-5. doi: [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)80787-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(05)80787-1)
113. Nakav S, Naamani O, Chaimovitz C, Shaked G, Czeiger D, Zlotnik M, et al. Regulation of adenosine system at the onset of peritonitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(3):931-9. doi: 10.1093/ndt/gfp542
114. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al. Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study). *World J Emerg Surg.* 2015;10:61. doi: 10.1186/s13017-015-0055-0.
115. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Labricciosa FM, Kluger Y, Coccolini F, Ansaloni L, et al. Physiological parameters for Prognosis in Abdominal Sepsis (PIPAS) Study: a WSES observational study. *World J Emerg Surg.* 2019;14:34. doi: 10.1186/s13017-019-0253-2.
116. Linder MM, Washa H, Feldmann U. Der Mannheimer Peritonitis – Index. *Chirurg.* 1987;58(2):84-92.
117. Luise M, Müller A. Peritonitis-Index-Altona: PIA II: Entwicklung eines prognostischen Indices an 567 Fällen. Hamburg: 1987. 104 p.
118. Kologlu M, Elker D, Altun H, Sayek I. Validation of MPI and PIA II in two different groups of patients with secondary peritonitis. *Hepatogastroenterology.* 2001;48(37):147-51.
119. Минухин ВВ, Косилова ОЮ, Ткаченко ВЛ. Уровень белков острой фазы как критерий эффективности антибактериальной терапии эшерихиозного экспериментального перитонита. *Запорож мед журн.* 2013;4:99-101.
120. Чурпій ІК, Пиптюк ОВ, Якубовська Ю. Зміни клітинної ланки імунітету у хворих, оперованих з приводу перитоніту. *Клін хірургія.* 2014;3:10-1.
121. Wan S, Tian H, Cheng L, Ding Y, Luo Q, Zhang Y. Baseline serum triglyceride predicts early-onset peritonitis and prognosis in incident CAPD patients. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(2):e23673. doi: 10.1097/MD.00000000000023673.

122. Криворучко ІА, Жуков ВІ, Повеличенко МС, Андреєщев СА. Прогностична значущість показників ендогенної інтоксикації та системи монооксигенази на етапах хірургічного лікування хворих з приводу абдомінального сепсису. Клін хірургія. 2014;3:5-9.
123. Павляк АЯ. Діагностична цінність неспецифічних гематологічних і клінічних показників ендотоксикозу у хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом. Клін анат та оперативна хірургія. 2017;16(4):86-90. doi: 10.24061/1727-0847.16.4.2017.103.
124. Матвійчук БО, Лукавецький ОВ, Федоров ВЮ. Лімфопенія як предиктор летальності пацієнтів із абдомінальним сепсисом. Шпит хірургія. 2015;1:24-7. doi: 10.11603/1681-2778.2015.1.4512.
125. Кондратенко ПГ, Койчев ЕА. Влияние интраабдоминальной гипертензии на исход лечения острого распространенного гнойного перитонита. Наук вісн Ужгород ун-ту. Сер. «Медицина». 2014;2(50):67-9.
126. Шапошников ВІ. Метод измерения внутрибрюшного давления. Харків хірургіч школа. 2017;1:158-62.
127. Бойко ВВ, Гусак ІВ, Шевченко ОМ, Кулик ІА. Прозапальні цитокіни в прогнозуванні розвитку запальних інфільтратів черевної порожнини. Експеримент і клінік мед. 2012;4:91-3.
128. Бойко ВВ, Битяк СЮ, Савві СО, Лихман ВМ, Грома ВГ. Прогнозування розвитку гнійно-септичних ускладнень у хворих в післяопераційному періоді. Медицина сьогодні і завтра. 2016;4:49-54.
129. Negi R, Bhardwaj S, Singh S, Gupta S, Kaushik R. Peritonitis-associated hyperlactatemia for evaluating mortality in secondary peritonitis. ANZ J Surg. 2020;90(12):2463-66. doi: 10.1111/ans.16278.
130. Курсов СВ. Зв'язок між індексом лейкоцитарної інтоксикації та проявами синдрому капілярного витоку у хворих на абдомінальний сепсис. Харків хірургіч школа. 2013;1:57-62.

131. Иоффе ИВ, Лесной ВВ. Морфологические критерии тяжести энтеральной недостаточности при разлитом перитоните для определения последующей тактики лечения больных. Клін хірургія. 2016;3:33-5.
132. Сипливый ВА, Гринченко СВ, Доценко ВВ, Петюнин АГ, Робак ВИ, Евтушенко АВ, и др. Релапаротомия в лечении распространенного послеоперационного перитонита. Харків хірургіч школа. 2017;2:46-9.
133. Бугай МІ, Польовий ВП. Оцінка тяжкості стану хворих на перитоніт. Мед транспорту України. 2012;4:66-8.
134. Польовий ВП, Сидорчук РІ, Герич ІД, редактори: Прогнозування перебігу та лікування поширених форм перитоніту у хворих на гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини. Чернівці: Медуніверситет, 2013. 402 с.
135. Криворучко ІА, Іванова ЮВ, Повеличенко МС, Андреєщев СА. Хірургічне лікування хворих на абдомінальний сепсис з використанням скорингових систем оцінки тяжкості хворих. Арх клін мед. 2014;2(2):68-71.
136. Андрієць ВВ. Можливості ранньої діагностики післяопераційного перитоніту XXIV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 230.
137. Матвійчук ОБ. Прогнозування ризику розвитку третинного перитоніту. Шпит хірургія. 2017;3:24-9. doi: 10.11603/2414-4533.2017.3.8007.
138. Godinez-Vidal AR, Cinta-Egana IA, Ornelas-Onate LA, Garcia-Vivanco DM, Gutierrez-Uvalle GE, Gracida-Mancilla NI. Application of the Kiewiet-Van Ruler model to predict the need for relaparotomy in patients with secondary peritonitis. *Cir Cir.* 2019;87(2):158-63. doi: 10.24875/CIRU.18000284.
139. Biondo S, Ramos E, Fracalvieri D, Kreisler E, Ragut JM, Jaurrieta E. Comparative study of left colonic Peritonitis Severity Score and Mannheim Peritonitis Index. *Br J Surg.* 2006;93(5):616-22. doi: 10.1002/bjs.5326.
140. Moller MH, Engebjerg MC, Adamsen S, Bendix J, Thomsen RW. The Peptic Ulcer Perforation (PULP) score: a predictor of mortality following peptic ulcer perforation. A cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(5):655-62. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02609.x.

141. Thorsen K, Soreide JA, Soreide K. Scoring systems for outcome prediction in patients with perforated peptic ulcer. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:25. doi: 10.1186/1757-7241-21-25.
142. Chatterjee AS, Renganathan DN. POSSUM: A Scoring System for Perforative Peritonitis. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(4):05-09. doi: 10.7860/JCDR/2015/12720.5854.
143. Гринчук ФВ. Нова шкала для оцінювання коморбідності в невідкладній абдомінальній хірургії. *Art of Medicine.* 2018;4(8). 55-7.
144. Pusajo JF, Bumashny E, Doglio GR, Cherjovsky MR, Lipinszki AI, Hernández MS, et al. Postoperative intra-abdominal sepsis requiring reoperation. Value of a predictive index. *Arch Surg.* 1993;128(2):218-22. doi:10.1001/archsurg.1993.01420140095015.
145. Воронков ДЄ, Костирной ОВ, Поленок ПВ. Санация черевної порожнини в лікуванні розповсюдженого гнійного перитоніту. *Шпит хірургія.* 2012;4:114-16.
146. Арсенюк ВВ, Бартош АМ, Зарицький ОО, Назарчук СА, Гринів ОМ. Вплив антисептичного препарату Декасану на виникнення злукового процесу в черевній порожнині при перитоніті. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2014;22:214-17.
147. Бондарев РВ, Иванцок ВМ, Сопко АИ, Селиванова ОВ, Селиванов СС. Выбор метода санации брюшной полости при лапароскопической холецистэктомии у больных с острым деструктивным холециститом, осложненным гнойным перитонитом. *Хірургія України.* 2016;4:30-3.
148. Elsisy AA, Hagag MG, Ewida MM. The effect of peritoneal lavage with a mixture of lincomycin-gentamicin on postoperative infection in cases of colorectal cancer surgery. *Menoufia Med J.* 2017;30:393-9. doi: 10.4103/1110-2098.215454.
149. Ceri M, Yilmaz SR, Unverdi S, Kurultak I, Duranay M. Effect of Local Polyhexanide Application in Preventing Exit-Site Infection and Peritonitis: A Randomized Controlled Trial. *Ther Apher Dial.* 2020;24(1):81-84. doi: 10.1111/1744-9987.12836.

150. Полянський ІЮ, Москалюк ВІ, Андрієць ВВ, Мороз ПВ. Новітні підходи до діагностики та лікування гострого перитоніту. Галицький лікар вісн. 2016;23(3(2)):121-24.
151. Мильков БО, Шамрей ГП, Дейбук ГД. О термине «Программированная лапарооперция». Клиническая хирургия. 1991;1:43-4.
152. Бондарев РВ, Бондарев ВІ, Селиванов СС. Морфометрическое обоснование показаний к программированным санациям брюшной полости у больных острым разлитым перитонитом. Харків хірургіч школа. 2010;3:50-2.
153. Кондратенко ПГ, Койчев ЕА. Лапаростомия и программированные санации брюшной полости в комплексном лечении перфоративной язвы, осложненной разлитым гнойным перитонитом. Укр журн хірургії. 2013;1:80-5.
154. Грубник ВВ, Ткаченко АІ, Койчев ЕА. Периодичность программных санаций брюшной полости в хирургическом лечении разлитого гнойного перитонита. Харків хірургіч школа. 2016;3:57-61
155. Хіміч СД, Чемерис ОМ. Програмовані релапаротомії як метод етапного лікування політравмованих пацієнтів із ожирінням. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(2):75-8. doi: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.48.
156. Daskalopoulou D, Kankam J, Ambe P C, Zarras K. Single-Center Retrospective Analysis of the Outcomes of Patients Undergoing Staged Peritoneal Lavage for Secondary Peritonitis. World J Surg. 2020;44(7):2185-90. doi: 10.1007/s00268-020-05455-9.
157. Wittmann DH, Aprahamian C, Bergstein JM. Etappenlavage: advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and Velcro analogue for temporary abdominal closure. World J Surg. 1990;14(2):218-26. doi: 10.1007/BF01664876.
158. Schein M, Rogers PN, editors: Schein's Common Sense Emergency Abdominal Surgery. Springer, Berlin, Heidelberg. 2009. 631 p. doi: 10.1007/978-3-540-74821-2_52.

159. Björck M, Kirkpatrick AW, Cheatham M, Kaplan M, Leppäniemi A, De Waele JJ. Amended Classification of the Open Abdomen. *Scand J Surg*. 2016;105(1):5-10. doi: 10.1177/1457496916631853.
160. Scriba MF, Laing GL, Bruce JL, Sartorius B, Clarke DL. The Role of Planned and On-Demand Relaparotomy in the Developing World. *World J Surg*. 2016;40(7):1558-64. doi: 10.1007/s00268-015-3379-8.
161. Kirkpatrick AW, Coccolini F, Ansaloni L, Roberts DJ, Tolonen M, McKee JL, et al. Closed Or Open after Source Control Laparotomy for Severe Complicated Intra-Abdominal Sepsis (the COOL trial): study protocol for a randomized controlled trial. *World J Emerg Surg*. 2018;13:26. doi: 10.1186/s13017-018-0183-4.
162. Scriba MF, Laing GL, Bruce JL, Sartorius B, Clarke DL. The Role of Planned and On-Demand Relaparotomy in the Developing World. *World J Surg*. 2016;40(7):1558-64. doi: 10.1007/s00268-015-3379-8.
163. Кутовий ОБ, Косульников СО, Завізіон ЄМ, Тарнопольський СО. Лікування розлитого перитоніту із застосування вакуум-терапії. *Галицький лікар вісн*. 2016;23(3(2)):50-2.
164. Білянський ЛС, Кальченко АД, Тишко РО, Дубенко ЄМ. Досвід застосування VAC-терапії у хворих на гострий вторинний перитоніт. XXIV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 235-36.
165. Тутченко МІ, Слонецький БІ, Ключко ІВ, Євграфов АА, Сиренко ОА, Криничка КВ. Лікування негативним тиском ускладнень абдомінальної хірургії. XXIV з'їзд хірургів України [Електронний ресурс]: Зб. наук робіт. Електрон. текст. дані. Київ, Клін. хірургія, 2018. 267.
166. Sibaja P, Sanchez A, Villegas G, Apestegui A, Mora E. Management of the open abdomen using negative pressure wound therapy with instillation in severe abdominal sepsis. *Int J Surg Case Rep*. 2017;30:26-30. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.11.024.
167. Rasilainen S, Mentula P, Salminen P, Koivukangas V, Hyöty M, Mäntymäki L-M, et al. Superior primary fascial closure rate and lower mortality after

open abdomen using negative pressure wound therapy with continuous fascial traction. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;89(6):1136-42. doi: 10.1097/TA.0000000000002889.

168. Nisi F, Marturano F, Natali E, Galzerano A, Ricci P, Peduto VA. VAC therapy with long term continuous saline infusion for secondary septic peritonitis: A new strategy for the reduction of perioperative risks? *Int J Surg Case Rep.* 2017;32:62-5. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.02.010.

169. Brilliantino A, Andreano M, Lanza M, D'Ambrosio V, Fusco F, Antropoli M, et al. Advantages of Damage Control Strategy With Abdominal Negative Pressure and Instillation in Patients With Diffuse Peritonitis From Perforated Diverticular Disease. *Surg Innov.* 2019;26(6):656-61. doi: 10.1177/1553350619857561.

170. Mintziras I, Miligkos M, Bartsch DK. High risk of fistula formation in vacuum-assisted closure therapy in patients with open abdomen due to secondary peritonitis-a retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(5):619-25. doi: 10.1007/s00423-016-1443-y.

171. Beckman M, Paul J, Neideen T, Weigelt JA. Role of the Open Abdomen in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin.* 2016;32(2):255-64. doi: 10.1016/j.ccc.2015.12.003.

172. Jannasch O, Meyer F, Fuellert A, König B, Eder F, Tautenhahn J. Vacuum-assisted closure (VAC) for postoperative secondary peritonitis: Effect on bacterial load as well as local and systemic cytokine response (initial results). *Pol Przegl Chir.* 2018;90(5):27-35. doi: 10.5604/01.3001.0012.1751.

173. Surace A, Ferrarese A, Marola S, Cumbo J, Valentina G, Borello A, et al. Abdominal compartment syndrome and open abdomen management with negative pressure devices. *Ann Ital Chir.* 2015;86(1):46-50.

174. Rogers WK, Garcia L. Intraabdominal Hypertension, Abdominal Compartment Syndrome, and the Open Abdomen. *Chest.* 2018;153(1):238-250. doi: 10.1016/j.chest.2017.07.023.

175. Максим'юк ВВ. Ефективність різних методів локальної сорбції у комплексному лікуванні перитоніту. *Бук мед вісник.* 2002;6(1-2):49-51.

176. Білик П. Морфологічні зміни органів черевної порожнини при застосуванні сорбентів при гострому експериментальному перитоніті. Клін анат та оперативна хірургія. 2013;12(1). 58-60.

177. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ. Пролонгована санація черевної порожнини при гострому гнійному перитоніті. В: «Пріоритети розвитку медичних наук у ХХІ столітті»: Мат. міжнародної наук.-практ. конф. Одеса: ГО «Південна фундація медицини», 2014. 45-9.

178. Білоокий ОВ, Гринчук ФВ, Білоокий ВВ Пролонгована санація очеревинної порожнини при жовчному перитоніті. В: Збірник матеріалів міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики». Львів, 2015. 17-20.

179. Matthews MR, Quan AN, Weir AS, Foster KN, Caruso DM. Temporary Abdominal Closure Combined With an Irrigating System Utilizing Hypochlorous Acid Solution to Decrease Abdominal Mucopurulence. *Eplasty*. 2018;26(18):e12.

180. Levy M. Intraperitoneal drainage. *Am J Surg*. 1984;147(3):309-14. doi: 10.1016/0002-9610(84)90156-9.

181. Puleo FJ, Mishra N, Hall JF. Use of intra-abdominal drains. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26(3):174-17. doi:10.1055/s-0033-1351134.

182. Laine M, Mentula P, Koskenvuo L, Nordin A, Sallinen V. When should a drain be left in the abdominal cavity upon surgery? *Duodecim*. 2017;133(11):1063-8.

183. Stone PP, Hooper CA, Millikan WJ. Abdominal Drainage Following Appendectomy and Cholecystectomy. *Ann Surg*. 1978;187(6):606-10. doi: 10.1097/00000658-197806000-00004.

184. Pai D, Sharma A, Kanungo R, Jagdish S, Gupta A. Role of abdominal drains in perforated duodenal ulcer patients: a prospective controlled study. *Aust N Z J Surg*. 1999;69(3):210-3. doi: 10.1046/j.1440-1622.1999.01524.x

185. Khan S, Rai P, Misra G. Is Prophylactic Drainage of Peritoneal Cavity after Gut Surgery Necessary?: A Non-Randomized Comparative Study from a Teaching Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(10):PC01-PC03. doi: 10.7860/JCDR/2015/8293.6577.

186. Shrikhande SV, Barreto SG, Shetty G, Suradkar K, Bodhankar YD, Shah SB, et al. Post-operative abdominal drainage following major upper gastrointestinal surgery: single drain versus two drains. *J Cancer Res Ther.* 2013;9(2):267-71. doi: 10.4103/0973-1482.113380.
187. Atallah S, deBeche-Adams T, Imam Z, Amir K. Drainoscopy: a doorway to the abdomen in the post-surgical patient. *Tech Coloproctol.* 2015;19(8):483-6. doi: 10.1007/s10151-015-1335-0.
188. Zhou J, Pi H, Zheng Y. Characteristics of abdominal cavity drainage fluid in Chinese patients without postoperative complications after surgery for gastrointestinal or retroperitoneal tumors. *Clin Interv Aging.* 2015;10:367-70. doi: 10.2147/CIA.S76512.
189. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med.* 2016;42(8):1234-47. doi: 10.1007/s00134-016-4307-6.
190. Patil RN, Mudit G, Shaikh MH, Shah A, Janvi T, Amit K. Prospective study of use of drains in abdominal surgery in rural area. *Indian J of Basic and Applied Med Res.* 2017; 6(4):622-29.
191. Kumar V, Sharma SC. Drainage of Abdomen in Peritonitis Due to Gastrointestinal Perforations. Comparison between Tube drain and Corrugated Drain. *Ann of Int Med and Dent Res.* 2017;3(5):15-7. doi: 10.21276/aimdr.2017.3.5.SG5.
192. Максим'юк ВВ. Ефективність локального антимікробного та сорбційного впливу при відмежованих гнійниках очеревинної порожнини. *Галицький лікарський вісн.* 2002;3:194-95.
193. Legband N, Black A, Kreikemeier-Bower C, Terry BS. Preliminary Evaluation of the Viability of Peritoneal Drainage Catheters Implanted in Rats for Extended Durations. *J Invest Surg.* 2019;32(4):321-330. doi: 10.1080/08941939.2017.1421731.
194. Криворучко ІА, Лесний ВВ, Іванова ЮВ, Лесна АС. Значення моніторингу внутрішньочеревного тиску в лікуванні пацієнтів на розповсюджений перитоніт. *Харків хірургіч школа.* 2018;2:58-64.

195. Schalamon J, Petnehazy T, Ainoedhofer H, Castellani C, Till H, Singer G. Experimental comparison of abdominal drainage systems. *Am J Surg.* 2017;213(6):1038-41. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.043.
196. Li Y, Li PY, Sun SJ, Yao YZ, Li ZF, Liu T, et al. Chinese Trauma Surgeon Association for management guidelines of vacuum sealing drainage application in abdominal surgeries-Update and systematic review. *Chin J Traumatol.* 2019;22(1):1-11. doi: 10.1016/j.cjtee.2018.10.005.
197. Білик П, Петрюк БВ, Мишковський ЮМ, Дутка П, Петрович ГВ. Застосування сорбційного методу у комплексному лікуванні перитоніту та його ускладнень. *Харків хірургіч школа.* 2017;1:42-4.
198. Zheng ZF, Lu J, Zhang PY, Xu BB, Zheng CH, Li P, et al. Novel abdominal negative pressure lavage-drainage system for anastomotic leakage after R0 resection for gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2019;25(2):258-68. doi: 10.3748/wjg.v25.i2.258.
199. Zimmerman LH, Tyburski JG, Glowniak J, Singla R, Lavery T, Nailor M, et al. Impact of evaluating antibiotic concentrations in abdominal abscesses percutaneously drained. *Am J Surg.* 2011;201(3):348-52. doi: 10.1016/j.amjsurg.2010.09.010.
200. Sauermann R, Feurstein T, Karch R, Kjellsson MC, Jäger W, Böhmendorfer M, Püspök A, et al. Abscess penetration of cefpirome: concentrations and simulated pharmacokinetic profiles in pus. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(10):1419-23. doi: 10.1007/s00228-012-1270-1.
201. Yoon YI, Hwang S, Cho YJ, Ha TY, Song GW, Jung DH. Therapeutic effect of trans-drain administration of antibiotics in patients showing intractable pancreatic leak-associated pus drainage after pancreaticoduodenectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2015;19(1):17-24. doi: 10.14701/kjhbps.2015.19.1.17.
202. Yao Z, Tian W, Xu X, Huang Q, Zhao Y. An innovative method for placing a double-lumen irrigation-suction tube in the management of abdominal infection: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(9):e0048. doi:10.1097/MD.00000000000010048/.
203. Емельянова ЕА, Акопова МЭ, Шелест ТВ. Опыт применения субстратного антигипоксанта цитофлавина у больных с хирургическими перитонитами. *Біль, знеболювання і інтенсив терапія.* 2013;2д:170-2.

204. Слонецкий БИ, Максименко МВ, Лобанов СМ, Керашвили СГ. Эффективность использования биолейкина в комплексном лечении больных с острым разлитым перитонитом. Запорож мед журн. 2013;2:49-52.

205. Войтів ЯЮ, Войтів ЮЯ. Нові підходи до лікування кишкової недостатності при розповсюджених формах перитониту. Клін анат та оперативна хірургія. 2014;13(1):43-6.

206. Воронков ДЕ, Костырной АВ, Шестопалов ДВ, Татарчук ПА. Коррекция нарушений микроциркуляции и обменных процессов при перитоните. Хірургія України. 2014;2:78-83.

207. Черняшова ВВ. L-аргінін та рексод покращують стан печінки при експериментальному перитоніті. Здобутки клініч і експеримент мед. 2015;2/3:150-2.

208. Иоффе ИВ, Лесной ВВ. Изменения показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных с острым разлитым перитонитом в зависимости от метода селективной деконтаминации кишечника. Харків хірургіч школа. 2016;2:11-5.

209. Гресько ММ. Імунологічні аспекти комплексного лікування гострого перитоніту. Харків хірургіч школа. 2017;1:39-41.

210. Шевченко РС, Трубочанин АИ, Соловей ЮЯ, Замятин ИЯ. Характеристика иммунного статуса, микрофлоры и клинического течения абдоминального сепсиса у больных с острой хирургической патологией и травмой органов брюшной полости. Харків хірургіч школа. 2018;2:41-5.

211. Андриющенко ВП, Андриющенко ДВ, Куновський ВВ, Магльований ВА. Ефективність оригінальних способів використання медикаментів і раннього ентерального харчування в комплексному лікуванні хворих на гострий панкреатит. Львівський клінічний вісник. 2019;1:14-20.

212. Гольцев КА, Пархоменко КЮ, Криворучко Ю, Ажгібесов КА, Шевченко ОМ, Останков МВ, та ін. Імунокоригуюча терапія експериментального гострого гнійного перитоніту. Клін імун Алергологія Інфектологія 2019;2:70-1.

213. Kim JJ, Park YJ, Moon KY, Park JH, Jeong YK, Kim EY. Polymyxin B hemoperfusion as a feasible therapy after source control in abdominal septic shock. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(12):422-32. doi: 10.4240/wjgs.v11.i12.422.

214. Шалимов СА, Радзиховский АП, Кейсевич ЛВ. Руководство по экспериментальной хирургии. Москва: Медицина. 1989. 272 с.

215. Lee MJ, Kim K, Jo YH, Lee JH, Hwang JE. Dose-dependent mortality and organ injury in a cecal slurry peritonitis model. *J Surg Res.* 2016;206(2):427-434. doi: 10.1016/j.jss.2016.08.054.

216. Годлевський АІ, Саволюк СІ. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих. Вінниця: Нова книга. 2015. 232 с.

217. Кухарчук ОЛ. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.00.16 «Патологічна фізіологія» / Кухарчук Олександр Леонідович; Одеський державний медичний університет. Одеса. 1996. 36 с.

218. Габриэлян НИ, Левицкий ЭР, Дмитриев АА. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях. *Метод. реком.* Москва. 1985.18с.

219. Мещишен ІФ. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Бук мед вісник.* 1999;2(1):187-97.

220. Стальная ИД, Горишвили ТГ. Метод определения малонового альдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в химии.* Москва: Медицина, 1977. 66-8.

221. Колб ВТ, Камышникова ВС. Справочник по клинической химии.— Минск: Беларусь. 1982. 290 с.

222. Мещишен ІФ, Григор'єва НП. Метод кількісного визначення SH-груп у крові. *Бук мед вісник.* 2002;6(2):190-2.

223. Багрій ММ, Діброва ВА, редактори: Методики морфологічних досліджень. Вінниця: Нова книга. 2016. 328 с.

224. Давиденко ІС, Грицюк МІ, Давиденко ОМ. Методика кількісної оцінки результатів гістохімічної реакції з бромфеноловим синім для встановлення співвідношення між аміно- та карбоксильними групами в білках. Вісник морської медицини. 2017; 77(4):141-8.
225. Ferreira T. ImageJ. User Guide. New York: National Institute of Health. 2012. 187 p.
226. Мармоза АТ. Практикум з математичної статистики. Київ: Кондор. 2004. 264с.
227. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика. 1999. 460 с.
228. Сергиенко ВК, Боднарева ІБ. Математическая статистика в клинических исследованиях. Москва: ГЭОТАР-МЕД. 2001. 256 с.
229. Дзюбановський ІЯ, Вєрвега БМ, Підручна СР, Мельник, НА. Особливості стану прооксидантної системи при експериментальному перитоніті на тлі цукрового діабету. Мед та клін хімія. 2018;20(4):66-71.
230. Vergnolle N, Chignard M, editors: Proteases and Their Receptors in Inflammation (Progress in Inflammation Research) Springer. 2011. 308 p.
231. Монастирський ВА. Тромбін-плазмінова система – одна з основних регуляторних систем організму. Львів: Ліга-Прес. 2007. 226 с.
232. Draxler DF, Sashindranath M, Medcalf RL. Plasmin: A Modulator of Immune Function. Semin Thromb Hemost. 2017;43(2):143-53. doi: 10.1055/s-0036-1586227.
233. van der Poll T, Herwald, H. The coagulation system and its function in early immune defense. Thrombosis and Haemostasis. 2014;112(4):640-8. doi:10.1160/TH14-01-0053.
234. Razzak M. Innate immunity: Fibrinolytic and innate systems collide. Nat Rev Immunol. 2017;17(11):663. doi: 10.1038/nri.2017.124.
235. Vojacek JF. Hemocoagulation - New views on the old cascade. Vnitr Lek. 2015;61(5):475-9.

236. Weiler H. Inflammation-associated activation of coagulation and immune regulation by the protein C pathway. *Thromb Res.* 2014;133(1):32-34. doi: 10.1016/j.thromres.2014.03.015.
237. Hepner M, Karlaftis V. Antithrombin. *Methods Mol Biol.* 2013;992:355-64. doi: 10.1007/978-1-62703-339-8_28.
238. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med (Zagreb).* 2012; 22(1): 49-62. PMID: 22384519
239. Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. *Blood Rev.* 2015;29(1):17-24. doi: 10.1016/j.blre.2014.09.003.
240. Gobel K, Eichler S, Wiendl H, Chavakis T, Kleinschnitz C, Meuth SG. The Coagulation Factors Fibrinogen, Thrombin, and Factor XII in Inflammatory Disorders-A Systematic Review. *Front Immunol.* 2018;9:1731. doi: 10.3389/fimmu.2018.01731.
241. Dziubla T, Butterfield DA, editors: Oxidative stress and biomaterials. Elsevier. Academic Press. 2016. 400 p. doi:https://doi.org/10.1016/C2014-0-03364-3.
242. Kanel GC. Pathology of Liver Diseases. First Edition. John Wiley & Sons, Ltd. 2017. 376 p. doi:10.1002/9781118894903.
243. Войтів ЯЮ. Механізми розвитку порушення функцій тонкої кишки в умовах експериментального перитоніту. *Клін та експерим патол.* 2015;14(3): 30-2.
244. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2015;13(1):98-105. doi: 10.1111/jth.12935.
245. Bridget S, Dennis H. Illustrated pathology of the spleen. Cambridge University Press. 2000. 182 p.
246. Besaga RM, Hrynychuk FV, Polyansky IYu. Diagnostic meaning of intestinal wall photoluminescence changes. *Proceedings of SPIE.* 2006;6524.:U1-3. doi: 10.1117/12.679969.
247. Capobianco A, Cottone L, Monno A, Manfredi AA, Rovere-Querini P. The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *J Pathol.* 2017;243(2):137-47. doi: 10.1002/path.4942.
248. Гоженко АІ, Васильєв ОА, Насібуллін БА. Особливості змін структурно-функціональної організації печінки при експериментальному перитоніті у

щурів, корегованому промиванням очеревини фізіологічним розчином, збагаченим ксеноном. Вісн наук досліджень. 2014;4:111-4.

249. Agca B, Iscan AY, Polat E, Memisoglu K. The antibacterial effect of peritoneal fluid in experimental peritonitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24(5):387-90. doi: 10.5505/tjtes.2018.10452.

250. Granslo HN, Aarag Fredheim EG, Esaiassen E, Christophersen L, Jensen PO, Mollnes TE, et al. The synthetic antimicrobial peptide LTX21 induces inflammatory responses in a human whole blood model and a murine peritoneum model. *APMIS.* 2019;127(6):475-483. doi: 10.1111/apm.12946.

251. Cha L, Berry CM, Nolan D, Castley A, Fernandez S, French MA. Interferon-alpha, immune activation and immune dysfunction in treated HIV infection. *Clin Transl Immunology.* 2014;3(2): e10. doi: 10.1038/cti.2014.1

252. Tattersall GJ. Infrared thermography: A non-invasive window into thermal physiology. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 2016;202:78-98. doi: 10.1016/j.cbpa.2016.02.022.

253. Guminestskij SG, Polyanski IJ, Motrich AV, Grunchuk FW. Spectrophotometer properties of vein blood plasma in UF-region patients with sharp surgical pathology of abdominal region organs. *Proceedings of SPIE.* 2006;6524:1-5. doi:10.1117/12.679968.

254. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Бродовський С.П. Експериментальне обґрунтування визначення оптичної густини плазми венозної крові для діагностики інтраабдомінальних запальних процесів. *Клін і експеримент патол.* 2011;10(1(35):38-40.

255. Польовий ВП, Польова СП, Соловей ЮМ., Соловей ММ. Оцінка спонтанної та індукованої лігандами TLR2 і TLR4 продукції про- і протизапальних цитокінів у хворих на абдомінальний сепсис. *Шпит хірургія. Журнал ім Л.Я. Ковальчука.* 2020; 89(1): 28-33. doi: 10.11603/2414-4533.2020.1.10734.

256. Дроняк ММ, Шевчук ІМ, Дроняк ВМ., Попадюк ОЯ. Прогнозування перебігу післяопераційного перитоніту. *Шпит хірургія. Журнал ім Л.Я. Ковальчука.* 2020; 89(1): 24-7. doi: 10.11603/2414-4533.2020.1.10732.

257. Carvalho-E-Carvalho ME, DE-Queiroz FL, Martins-DA-Costa BX, Werneck-Cortes MG, Pires-Rodrigues V. The applicability of POSSUM and P-POSSUM scores as predictors of morbidity and mortality in colorectal surgery. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(1):e1347. doi: 10.1590/0100-6991e-20181347.

258. Yelamanchi R, Gupta N, Durga CK, Korpai M. Comparative study between P-POSSUM and Apache II scores in predicting outcomes of perforation peritonitis: Prospective observational cohort study. *Int J Surg.* 2020;83:3-7. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.09.006.

259. Varghese YE, Kalaiselvan MS, Renuka MK, Arunkumar AS. Comparison of acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and acute physiology and chronic health evaluation IV (APACHE IV) severity of illness scoring systems, in a multidisciplinary ICU. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2017;33(2):248-53. doi: 10.4103/0970-9185.209741.

260. Theresa SJ., Latheef F. Evaluation of acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II in predicting ICU mortality among critically ill. *Int J Adv Med.* 2017;4(6):1566-72. doi: 10.18203/2349-3933.ijam20175168

261. Neri A, Fusario D, Marano L, Savelli V, Bartalini Cinughi de Pazzi A, Casseti D, et al. Clinical evaluation of the Mannheim Prognostic Index in post-operative peritonitis: a prospective cohort study. *Updates Surg.* 2020;72(4):1159-66. doi: 10.1007/s13304-020-00831-5.

262. Karki OB, Hazra NK, Timilsina B, Kunwar D. Effectiveness of Mannheim Peritonitis Index in Predicting the Morbidity and Mortality of Patients with Hollow Viscus Perforation. *KUMJ.* 2018;16(64):296-300.

263. Smith GB, Redfern OC, Pimentel MA, Gerry S, Collins GS, Malycha J, et al. The National Early Warning Score 2 (NEWS2). *Clin Med (Lond).* 2019;19(3):260. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-260.

264. Heller AR, Mees ST, Lauterwald B, Reeps C, Koch T, Weitz J. Detection of Deteriorating Patients on Surgical Wards Outside the ICU by an Automated MEWS-Based Early Warning System With Paging Functionality. *Ann Surg.* 2020;271(1):100-5. doi: 10.1097/SLA.0000000000002830.

265. Abbood A, Smadja C, Taverna M, Herrenknecht C. Hydrophilic interaction liquid chromatography for dalargin separation from its structural analogues and side products. *J Chromatogr A*. 2017;1498:155-62. doi: 10.1016/j.chroma.2017.01.085.

266. Tarek MM, Osama MI, Gamal Abd El-Khalek Badra, Samy Abdallah M. Role of Pentoxifylline and Sparfloxacin in Prophylaxis of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhotic Patients. *ISRN Gastroenterol*. 2014:595213. doi: 10.1155/2014/595213.

267. Кононенко МГ, Даниленко ІА, Кащенко ЛГ. Перитоніт: інтестинальна інтубація. Харків хірургіч школа. 2014;3:63-6.

268. Дзюбановський ІЯ, Бенедикт ВВ, Данчак ВЯ, Продан АМ. Гостра непрохідність тонкої кишки. Спірні та невирішені питання декомпресії травного каналу у світлі успіхів і невдач оперативного лікування. Шпит хірургія. Журнал ім Л.Я. Ковальчука. 2020;89(1):130-6. doi: 10.11603/2414-4533.2020.1.10750.

269. Вильцанюк АА, Геращенко ІІІ. Энтеросорбция в комплексном лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. Ин-т химии поверхности. Харьков: НАН Украины. 2009. 128 с.

270. Чекман ІС, Горчакова Н, Казак ЛІ, Бєленічев ІФ, Бобирьов ВМ. Фармакологія. Вид. 3-є, випр. та доопрац. Вінниця: Нова книга. 2016. 783 с

271. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. ESICM Working Group on Gastrointestinal Function. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):380-98. doi: 10.1007/s00134-016-4665-0.

272. Саволюк СІ, Гудзь МА, Жмур АА, Вовчук ІМ. Вплив відеолапароскопічних санацій та раннього ентерального харчування на розвиток імунного дистрес-синдрому у хворих на гнійний перитоніт. Харків хірургіч школа. 2017;1:64-8.

273. Emile SH, Elfallal AH, Abdel-Razik MA, El-Said M, Elshobaky A. A randomized controlled trial on irrigation of open appendectomy wound with gentamicin- saline solution versus saline solution for prevention of surgical site infection. *Int J Surg*. 2020;81:140-46. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.07.057.

274. Thapa B, Sutanto E, Bhandari R. Thickness of subcutaneous fat is a risk factor for incisional surgical site infection in acute appendicitis surgery: a prospective study. *BMC Surg.* 2021 4;21(1):6. doi: 10.1186/s12893-020-01029-7.

275. Norero E, Quezada JL, Cerda J, Ceroni M, Martinez C, Mejia R, Munoz R, Araos F, Gonzalez P, Diaz A. Risk factors for severe postoperative complications after gastrectomy for gastric and esophagogastric junction cancers. *Arq Bras Cir Dig.* 2019;32(4):e1473. doi: 10.1590/0102-672020190001e1473.

276. Lai CC, Huang YC, Chen RJ. Combined stomach and duodenal perforating injury following blunt abdominal trauma: a case report and literature review. *BMC Surg.* 2020;20(1):217. doi: 10.1186/s12893-020-00882-w.

277. Amini A, Lopez RA Duodenal Perforation. [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553084/>

278. Patil NS, Solanki N, Mishra PK, Sharma BC, Saluja SS ERCP-related perforation: an analysis of operative outcomes in a large series over 12 years. *Surg Endosc.* 2020;34(1):77-87. doi: 10.1007/s00464-019-06733-x.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача

Наукові праці в яких опубліковані основні результати дослідження:

1. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Максим'юк ВВ, Гринчук АФ. Коморбідна патологія в невідкладній абдомінальній хірургії (на прикладі гострого перитоніту). Чернівці: Видавництво БДМУ; 2018. 262 с.
2. Grynchuk AF, Grynchuk FV, Polianskiy Iu. A scale for predicting postoperative septic complications at acute peritonitis. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;2(56(1)):50-3.
3. Гринчук ФВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ. Прогнозування післяопераційних ускладнень при гострому перитоніті. Галицький лікарський вісник. 2016;23(3):66-8.
4. Гринчук АФ, Гринчук ФВ, Полянський ІЮ. Об'єктивна діагностика поширеності гострого перитоніту. Харківська хірургічна школа. 2017;1:31-4.
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.
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.
7. Гринчук АФ, Гринчук ФВ. Пролонгована санація очеревинної порожнини за гострого перитоніту. Хірургія України. 2017;4(64(1)):62-5.
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.

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.
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.
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.
15. Grynchuk AF, Polianskiy I., 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)
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.
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.
19. Білоокий ОВ, Гринчук ФВ, Білоокий ВВ, Полянський ІЮ, Гринчук АФ, винахідники. Буковинський державний медичний університет, патентовлас-

ник. Спосіб дренування та пролонгованої локальної санації очеревинної порожнини при гострому жовчному перитоніті. Патент України на корисну модель № 109756. 2016 Вер 2.

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.

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.

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.

Наукові праці які додатково засвідчують результати дослідження:

1. 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.

2. 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.

3. Гринчук ФВ, Преутесей ВВ, Білоокій ОВ, Гринчук АФ. Вдосконалення санації черевної порожнини при гострому перитоніті. В: Матеріали ІV нау-

ково-практичної конференції «Запалення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні і хірургічні аспекти»; 2015 Груд 4; Вінниця. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова; 2015, с. 26-8.

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

5. Гринчук АФ, Максименюк ДВ, Гринчук ФФ. Визначення оптичних характеристик очеревини за умов розвитку експериментального перитоніту. Всеукраїнський медичний журнал молодих вчених «Хист». 2017;19:604.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Гринчук АФ, Гордіца ВВ. Обґрунтування стабільності 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.

15. 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.

Наукові праці які засвідчують апробацію матеріалів дослідження:

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

лення: морфологічні, патофізіологічні, терапевтичні і хірургічні аспекти»; 2015 груд. 4; Вінниця. Вінниця: ВНМУ ім. М.І. Пирогова; 2015 Груд 4, с. 24-6.

2. Grynchuk FV, Polianskiy IYu, Preutesei VV, Grynchuk AF. New scoring system for predicting postsurgical complications in abdominal surgery. *Arta medica*. 2015;3(56):53.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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 Бартењева. 2017, с. 220.

8. 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.

9. Grynchuk 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.

10. Grynchuk 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 Můstek; 2018, p. 723-8.

11. 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.

12. 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.

13. Grynchuk FV, Grynchuk 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.

14. Grynchuk AF. Peritoneal debridement using interferon a2b 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.

Додаток Б

Результати гістологічних і гістохімічних досліджень органів інтактних щурів

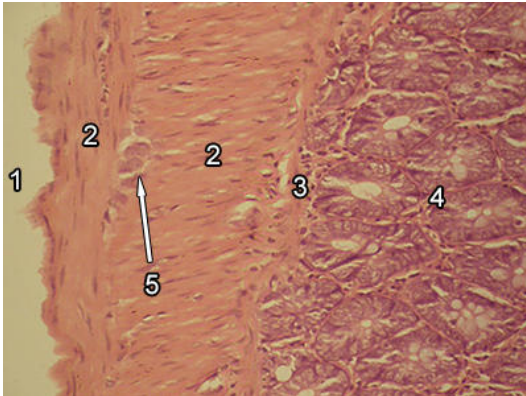


Рис. Б.1 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення гематоксилін-еозин, інтактні тварини (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – очеревина, 2 – м'язовий шар, 3 – підслизовий шар, 4 – слизовий шар

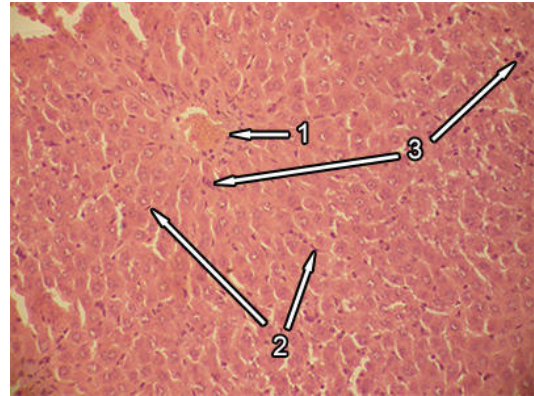


Рис. Б.2 Гістологічний препарат печінки, забарвлення гематоксилін-еозин, інтактні тварини (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – центральна вена, 2 – ендотеліоцити, 3 – клітини Купфера

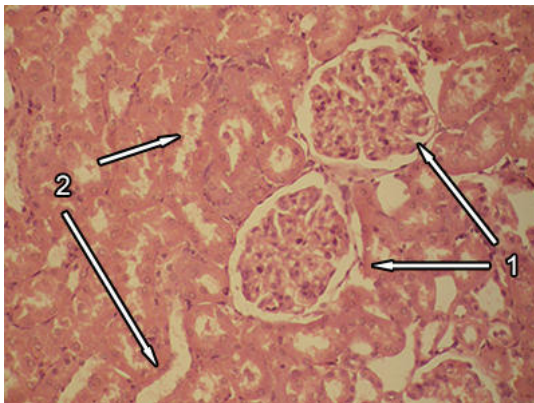


Рис. Б.3 Гістологічний препарат нирки, забарвлення гематоксилін-еозин, інтактні тварини (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

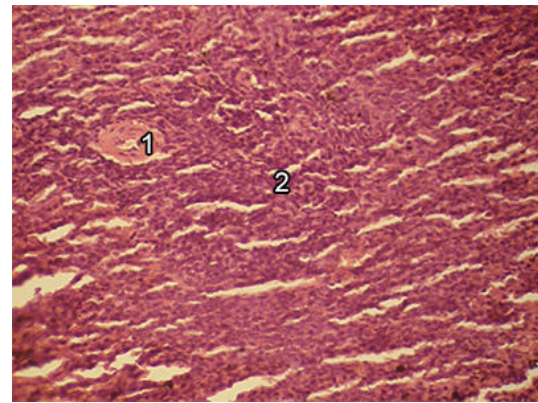


Рис. Б.4 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, інтактні тварини (об'єктив 20^X , окуляр 10^X , загальне оптичне збільшення 200^X): 1 – центральна артерія, 2 – періартеріальні муфти

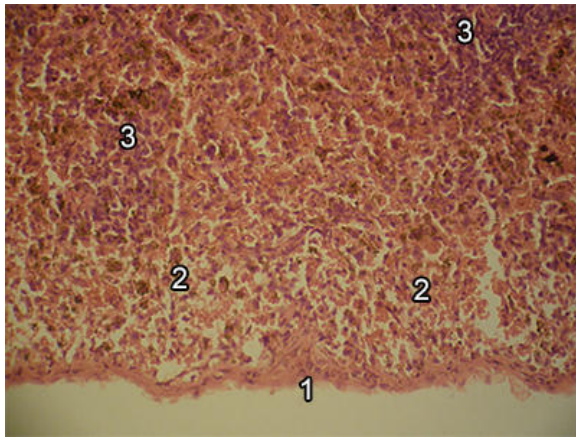


Рис. Б.5 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення гематоксилін-еозин, інтактні тварини (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – капсула, 2 – червона пульпа, 3 – біла пульпа

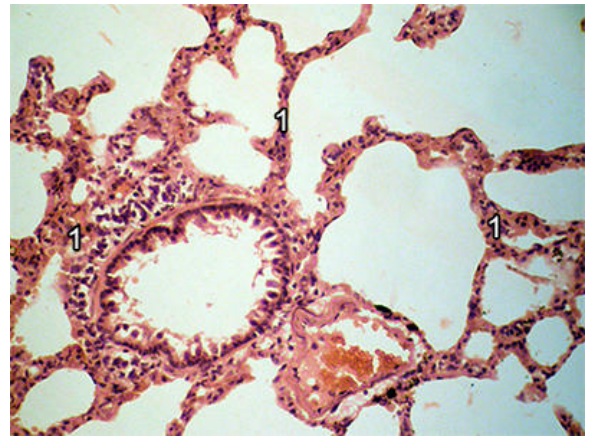


Рис. Б.6 Гістологічний препарат легені, забарвлення гематоксилін-еозин, інтактні тварини (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – бронхоальвеолярні перегородки

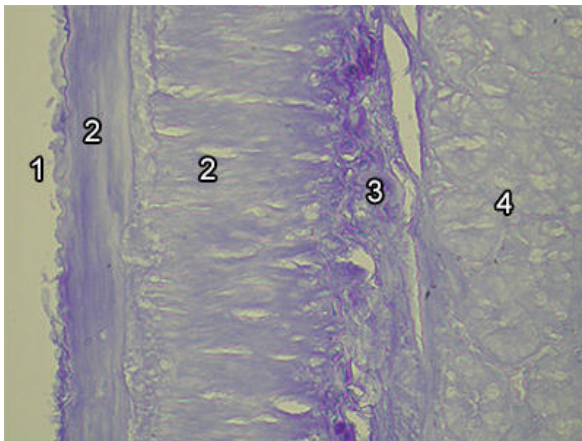


Рис. Б.7 Гістологічний препарат стінки тонкої кишки, забарвлення за Mikel Calvo, інтактні тварини (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – очеревина, 2 – м'язовий шар, 3 – підслизовий шар, 4 – слизовий шар

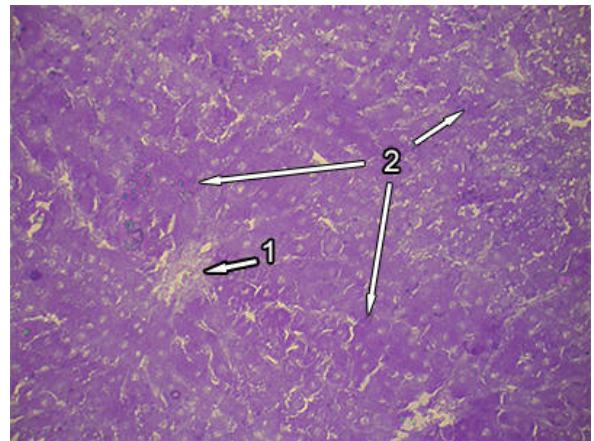


Рис. Б.8 Гістологічний препарат печінки, забарвлення за Mikel Calvo, інтактні тварини (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – центральна вена, 2 – ендотеліоцити, 3 – клітини Купфера

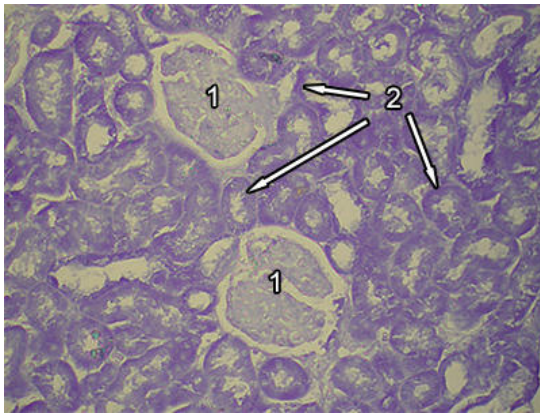


Рис. Б.9 Гістологічний препарат нирки, забарвлення за Mikel Calvo, інтактні тварини (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – клубочки, 2 – звивисті каналці

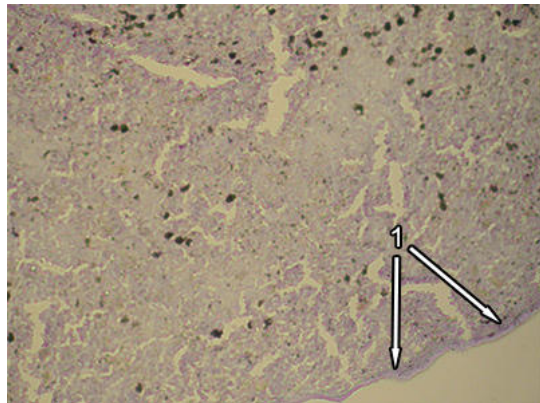


Рис. Б.10 Гістологічний препарат селезінки, забарвлення за Mikel Calvo, інтактні тварини (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – капсула

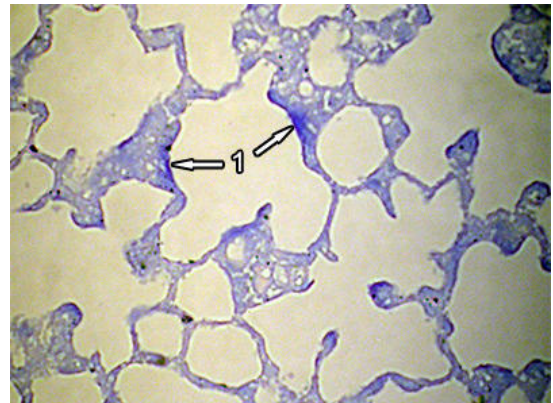


Рис. Б.11 Гістологічний препарат легені, забарвлення за Mikel Calvo, інтактні тварини (об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times}): 1 – альвеоцити, альвеолярні макрофаги

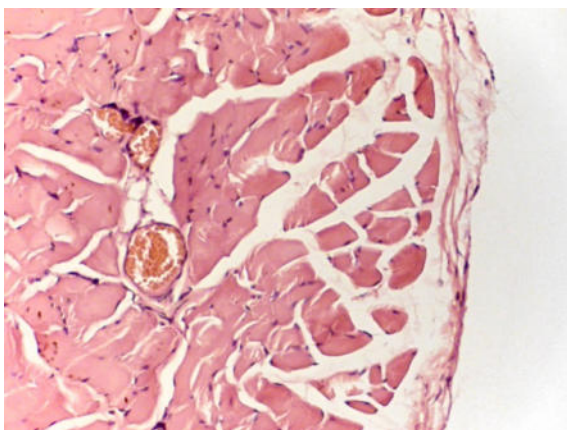


Рис. Б.12 Гістологічний препарат парієтальної очеревини і прилеглих шарів черевної стінки інтактного щура, забарвлення гематоксилін-еозин. Очеревина вкрита мезотеліоцитами, у сполучній тканині паралельні пучки сполучнотканинних волокон, поміж яких містяться поодинокі фібробласти. В інтерстиції м'яза черевної стінки видно три вени. (Об'єктив 20^{\times} , окуляр 10^{\times} , загальне оптичне збільшення 200^{\times})