

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО»**

МІГЕНЬКО БОГДАН ОРЕСТОВИЧ

УДК 616.381-002.1-06:616-008.64]-089

**СИНДРОМ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ У ХВОРИХ З
ГОСТРИМ ПОШИРЕНИМ ПЕРИТОНІТОМ**

14.01.03 – хірургія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль - 2008 р.

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор *ДЗЮБАНОВСЬКИЙ Ігор Якович*,
Державний вищий навчальний заклад «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» МОЗ України,
завідувач кафедри хірургії факультету післядипломної освіти.

Офіційні опоненти:

- заслужений діяч науки і техніки України, академік АМН України, доктор медичних наук, професор *ПАВЛОВСЬКИЙ Михайло Петрович*, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри факультетської хірургії;
- доктор медичних наук, професор *ІФТОДІЙ Андріан Георгійович*, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри хірургії, травматології, ортопедії та нейрохірургії.

Захист відбудеться 26 травня 2008 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01. у Державному вищому навчальному закладі «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1)

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського» (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1)

Автореферат розісланий 17 квітня 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 58.601.01.
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Власні спостереження та аналіз літератури дають нам змогу зробити висновок, що за останнє десятиліття в тактиці лікування гострого поширеного перитоніту не відбулося принципових змін. Не дивлячись на подальше технічне удосконалення методик хірургічного лікування, впровадження в практику антибактеріальних препаратів нових поколінь, результати лікування залишаються незадовільними (Іфтодій А.Г. і співавт., 2005). Загальна летальність при гострому поширеному перитоніті не опускається нижче 24 – 35 %; при розвитку септичного шоку сягає 60 – 70 %, а при приєднанні синдрому поліорганної недостатності – 80 – 90 % (Ковальчук Л.Я. і співавт., 2001). При цьому прогресуюча поліорганна недостатність залишається основною причиною смерті хворих (Русин В.І. і співавт., 2001; Шевчук М.Г; 2004, Фомін П.Д. і співавт., 2002). Прогноз при поліорганній недостатності визначається числом задіяних органів і систем: при функціональних розладах однієї системи летальність складає 15,8 %, двох – 30,4 %, трьох – 62,5 %, чотирьох – 100,0 % (Павловський М.П. і співавт., 2003). Суттєва роль в ініціюванні поліорганної недостатності в токсичній та термінальній стадіях гострого поширеного перитоніту відводять синдрому ентєральної недостатності (Захараш М.П і співавт., 2007; Шапринський В.О. і співавт., 2002). Проте етапність ураження внутрішніх органів і систем в умовах різних стадій гострого поширеного перитоніту потребує подальшого вивчення, що й стало метою нашого наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи „Розробка методів підвищення безпеки та ефективності оперативного лікування основних хірургічних захворювань у віковому аспекті та під дією малих доз радіації” кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, № Держ. реєстрації 0104U004517, у рамках виконання якої автором проведено дослідження стосовно діагностики та визначення оптимальних методів корекції синдрому поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом. Тема дисертації затверджена проблемною комісією „Хірургія” – 4.06.2004 р. (протокол № 10).

Мета дослідження: покращити результати хірургічного лікування хворих з гострим поширеним перитонітом шляхом розробки алгоритму ранньої діагностики і корекції синдрому поліорганної недостатності.

Завдання дослідження:

- 1) вивчити динаміку показників маркерів ушкодження тонкої кишки, печінки, серця як специфічних критеріїв органної дисфункції у хворих з гострим поширеним перитонітом в до- та післяопераційному періодах;

- 2) вивчити тяжкість та етапність ураження внутрішніх органів в умовах різних стадій змодельованого поширеного перитоніту;
- 3) вивчити ефективність впливу кардіопротектора емоксипіну на динаміку метаболічних змін при гострому поширеному перитоніті в експерименті та в клініці;
- 4) обґрунтувати вибір методу інтубації кишки залежно від рівня поліорганної недостатності за шкалою Bernard G.R., показників маркерів ушкодження тонкої кишки та рівня бактеріальної контамінації черевної порожнини при гострому поширеному перитоніті;
- 5) удосконалити і провести клінічну апробацію алгоритму лікування хворих із гострим поширеним перитонітом.

Об'єкт дослідження – хворі віком 20–80 років із гострим поширеним перитонітом та експериментальні тварини зі змодельованим гострим поширеним перитонітом.

Предмет дослідження – корекція на етапах хірургічного лікування хворих з гострим поширеним перитонітом та експериментальних тварин змін органів і систем.

Методи дослідження:

- загальноклінічні методи дослідження;
- методом імуноферментного аналізу в клінічних умовах для оцінки ролі окремих ланок патогенезу поліорганної дисфункції при гострому поширеному перитоніті вивчали рівні у сироватці крові маркера активності некротичних процесів в тонкій кишці – intestine fatty acids binding proteins (I-FABP), маркера пошкодження печінки – liver fatty acids binding proteins (L-FABP), маркера пошкодження серця – heart fatty acids binding proteins (H-FABP). Дослідження рівнів цих показників здійснювали до операції та через 1, 3, 5 і 7 діб після операції за допомогою аналізатора Stat-Fax-303 з використанням стандартного набору реактивів (тест-систем) фірми „HyCult biotech” (Голландія);
- бактеріологічні – рівень бактеріальної контамінації черевної порожнини під час оперативного втручання визначали за кількістю колонієутворюючих одиниць на 1 мл матеріалу (КУО/мл) і позначали в десяткових логарифмах (lg);
- біохімічні – показники ендогенної інтоксикації (альфа-2-макроглобулін, молекули середньої маси) і вільнорадикального окислення (малоновий діальдегід, дієнові кон'югати); активність ферментів антиоксидантної системи (супероксиддисмутази, каталази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази);
- морфологічні – зміни внутрішніх органів при різних стадіях перебігу гострого поширеного перитоніту;
- тяжкість поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом в умовах клініки вираховували за шкалою Bernard G.R. та співавт. (1995);
- статистичний метод аналізу одержаних результатів.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. Вперше на основі вивчення рівня маркерів пошкодження та динаміки активності некротичних процесів в слизовій оболонці тонкої кишки, печінці та серці у хворих з гострим поширеним перитонітом до операції і в післяопераційному періоді, доведено їх специфічність у вираженості синдрому поліорганної недостатності.

При експериментально змодельованому перитоніті (деклараційний патент України на корисну модель № 4593) на основі оцінки морфологічних характеристик слизової оболонки тонкої кишки, структури тканин печінки, легень, міокарда, нирок показана етапність і швидкість розвитку морфоструктурних змін органів-мішеней, що формують розвиток синдрому поліорганної недостатності: серце, легені, печінка, кишка, нирки. Доведено, що дисфункція серцево-судинної системи є пусковою ланкою розвитку поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом.

В експерименті і в клініці відмічені антиоксидантні ефекти дії емоксипіну з розрахунку 10 мг/кг/добу, що суттєво знижує інтенсивність перебігу процесів вільнорадикального окислення, з підвищенням вмісту відновленого глутатіону, активності антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, каталази) при хірургічному лікуванні гострого поширеного перитоніту.

Показана роль ентеральної недостатності в поглибленні поліорганної недостатності у хворих з токсичною та термінальною стадіями гострого поширеного перитоніту. Розроблено і апробовано введення в комплексне лікування хворих з поширеним перитонітом в термінальній і токсичній стадіях інотропних препаратів, антиоксидантів в до-, інтра-, та післяопераційному періодах, що приводить до суттєвого покращення показників ефективності лікування за рахунок етіопатогенетичної дії на фактори, які визначають прогресування синдрому поліорганної недостатності.

Практичне значення одержаних результатів дослідження. Залежно від рівня поліорганної недостатності за шкалою Bernard G.R. та рівня бактеріальної контамінації черевної порожнини при хірургічному лікуванні гострого поширеного перитоніту обґрунтовані показання до вибору методу (закритої, відкритої) інтубації кишки і програмованої лапаростомії.

Рівень вираженості та етапність розвитку поліорганної недостатності за динамікою показників рівня маркерів ушкодження серця, печінки, тонкої кишки при різних стадіях гострого поширеного перитоніту та на різних етапах його хірургічного лікування стало підґрунтям для розробки способів індивідуалізованої медикаментозної корекції синдрому поліорганної недостатності та ендогенної інтоксикації.

Запропонована автором інотропна терапія корекції поліорганної недостатності в до-, інтра-, та післяопераційному періодах, удосконалення методу закритої інтубації тонкої кишки

(деклараційний патент України на винахід № 71755А) при комплексному лікуванні хворих в токсичній і термінальній стадіях гострого поширеного перитоніту дозволили зменшити частоту післяопераційних ускладнень з 73,6 % до 39,1 % і знизити рівень післяопераційної летальності з 14,1 % до 8,5 %.

Матеріали дисертації впроваджені у формі актів в практичну діяльність хірургічних відділень Тернопільської міської комунальної лікарні № 2, Рівненської обласної клінічної лікарні, Терехівської районної лікарні, Збараської районної лікарні, Заліщицької районної лікарні.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, проведено аналіз літературних джерел. Автором виконано експериментальну частину роботи – вивчено морфоструктурні зміни серця, легень, печінки та тонкої кишки, на основі яких стверджено етапність розвитку патологічних змін внутрішніх органів у хворих з гострим поширеним перитонітом. Проведено ретроспективний аналіз перебігу раннього післяопераційного періоду у хворих контрольної групи. Дисертантом виконано клінічні дослідження з вивчення перебігу синдрому поліорганної недостатності залежно від методу хірургічної і медикаментозної корекції. Удосконалено алгоритм вибору методу корекції синдрому поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом, залежно від стадії тяжкості. Автор, за розробленою схемою обстежував, лікував та брав участь у операціях 80 % хворих основної групи. Проаналізував і узагальнив результати клінічних, морфологічних досліджень, самостійно виконав статистичну обробку отриманих результатів, написав усі розділи дисертації. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, та в актах впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладені дані, отримані автором при виконанні дисертаційної роботи.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації оприлюднені на 8-му, 9-му та 10-му міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2004, 2005, 2006), науково-практичній конференції хірургів Тернопілля з міжнародною участю (Чортків, 2003), підсумкових наукових конференціях Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2004, 2005, 2006, 2007), науково-практичній конференції „Актуальні питання невідкладної хірургії” (Тернопіль, 2004), науково-практичній конференції „Актуальні питання невідкладної хірургії” (Харків, 2005), науково-практичній конференції „Актуальні питання діагностики та лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини” (Маріуполь, 2007).

Публікації. Результати дослідження висвітлені у 17 наукових працях, з них 7 опублікованих у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 10 – у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, отримано 2 Деклараційних патенти України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладені державною мовою на 213 сторінках комп'ютерного тексту. Основний обсяг становить 162 сторінок. Дисертація складається із вступу, 6 розділів, висновків, списку використаних 303 літературних джерел (кирилицею – 248, латиницею – 55 джерел). Робота проілюстрована 41 таблицею і 25 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Робота виконана на експериментальному та клінічному матеріалі. Комісія з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 14 від 18.10.2007р.) порушень морально-етичних норм при виконанні досліджень не виявила. Догляд за тваринами і всі маніпуляції з ними проводили згідно з положеннями «Європейської конвенції про захист тварин в експериментальних і інших наукових цілях» (Страсбург, 1985). Експериментально модель перитоніту моделювали на 40 щурах лінії Вістар масою 180 – 200 грам з допомогою розробленого нами методу (Деклараційний патент України на корисну модель № 4593). Тварини були поділені на три групи. I групу склали інтактні тварини (n=10); II групу – тварини, яким моделювали перитоніт (n=15); III група – тварини з перитонітом, яким внутрішньо-очеревинно вводили антиоксидант емоксипін 1 раз на добу в дозі 10 мг/кг (n=15). Забій тварин II і III груп здійснювали через 6, 12, 24 і 36 годин після початку експерименту, після чого проводили взяття біологічного матеріалу. Для морфологічного дослідження забирали стінку тонкої кишки на відстані 10 см від ілеоцекального кута, а також шматочки печінки, легені, нирки, міокарда. Гістологічну структуру внутрішніх органів вивчали у світловому мікроскопі в стандартно виготовлених препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином.

Крім того, для вивчення ефективності емоксипіну в умовах змодельованого перитоніту, в терміни 24, 36 годин з моменту моделювання, проводили біохімічне дослідження, при цьому вивчали: стан процесів вільнорадикального окиснення за концентрацією дієнових кон'югат (ДК) і ТБК-активних продуктів; стан антиоксидантної системи – шляхом оцінки активності ферментів супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР); рівень ендотоксемії за молекулами середньої маси та альфа-2-макроглобуліном.

Клінічний розділ роботи включав аналіз безпосередніх результатів хірургічного лікування 123 пацієнтів з гострим поширеним перитонітом (ГПП). Усі пацієнти були поділені на дві групи. В контрольну групу ввійшли 64 пацієнти, які лікувалися у 2000 – 2003 роках, в основну групу – 59

пацієнтів, які лікувалися у 2004 – 2007 роках. Також обстежено 10 практично здорових осіб контрольної групи.

Чоловіків було 88 (71,5 %), жінок 35 (28,5 %). Вік пацієнтів коливався від 20 до 80 років і, в середньому, складав $(48,8 \pm 18,7)$ років, осіб літнього та старечого віку було 31,7 %. В термін до 6-ти годин поступило – 20,3 % пацієнтів з гострим поширеним перитонітом, 6–24 години – 43,9 %, 24–48 годин – 23,6 %, пізня госпіталізація відмічена у 44 хворих (35,8 %), причому 15 з них (12,2 %) поступило в термін понад 48 годин з моменту початку захворювання. Причиною ГПП у 35 (28,4 %) хворих були проривні гастродуоденальні виразки, у 24 (19,5 %) – гострий деструктивний апендицит, у 9 хворих (7,3 %) – травматичні пошкодження порожнистих органів черевної порожнини, у 12 (9,8 %) – перфорація пухлини товстої кишки, у 12 (9,8 %) – гострий деструктивний холецистит, у 12 (9,8 %) – гостра кишкова непрохідність, у 5 (4,0 %) – післяопераційний перитоніт, у 14 (11,4 %) – абсцеси, які самовільно розкрилися в черевну порожнину. В основній групі у 16 хворих діагностовано реактивну стадію перитоніту (27,1 %), у 32 – токсичну (54,2 %), у 11 (18,6 %) – термінальну (за класифікацією Симоняна К.С., 1976). В контрольній групі розподіл був наступним: реактивна стадія у 21 (32,8 %), токсична – у 30 (46,9 %), термінальна – у 13 (20,3 %) хворих з ГПП.

Пацієнти літнього та старечого віку склали 31,7 % від загальної кількості пацієнтів. Індекс поліморбідності у контрольній групі складав 1,42, у основній – 1,37. Серцево-судинні захворювання відмічено у 75,6 %, хронічні неспецифічні захворювання дихальної системи – у 34,1 % пацієнтів.

СЕН в стадії компенсації діагностовано у 25,2 %, в стадії субкомпенсації – у 31,7 % та декомпенсації – у 43,1 % пацієнтів (за класифікацією Саєнка В.Ф. і співавт., 2001).

Рівень поліорганної недостатності (ПОН) визначали за шкалою Bernard G.R. та співавт. (1995). При наявності від 6 до 10 балів відмічали помірно виражену ПОН, 11 балів та більше – виражені явища ПОН.

В клінічних умовах для оцінки ролі окремих ланок патогенезу поліорганної дисфункції при ГПП вивчали:

- методом імуноферментного аналізу визначали рівні у сироватці крові маркера активності некротичних процесів в тонкій кишці – intestine fatty acids binding proteins (I-FABP), маркера пошкодження печінки – liver fatty acids binding proteins (L-FABP), маркера пошкодження серця – heart fatty acids binding proteins (H-FABP). Дослідження рівнів даних показників проводили до операції, через 1, 3, 5 і 7 діб після операції за допомогою аналізатора Stat-Fax-303 з використанням стандартного набору реактивів (тест-систем) фірми „HyCult biotech” (Голландія);
- рівень бактеріальної контамінації черевної порожнини під час оперативного втручання

визначали за кількістю колонієутворюючих одиниць на 1 мл матеріалу (КУО/мл) і позначали в десяткових логарифмах (lg);

– динаміку показників ендогенної інтоксикації і вільнорадикального окислення (МДА, ДК, альфа-2-макроглобулін, молекули середньої маси) – через 6 годин, 1 і 3 доби після операції; активність ферментів антиоксидантної системи – супероксиддисмутази, каталази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази – через 6 годин, 1 і 3 доби після операції.

Отримані дані обробляли із застосуванням параметричних критеріїв. Обробку проводили за допомогою персонального комп'ютера IBM PC Pentium III 1500 MHz в програмі „Statistic” (Statsoft, Inc). Достовірність оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали достовірними, якщо величина P складала 95 % і більше ($p < 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення. Морфологічно при токсичній стадії ГПП в серці виявлені поширені реологічні розлади кровообігу на рівні мікроциркуляторного русла у поєднанні із некробіотичними змінами скоротливого міокарда.

У термінальній стадії ГПП морфологічні зміни міокарда були гетерогенними: переважали осередкові, які проявлялися жировою дистрофією, міоцитолізом та коагуляційним некрозом кардіоміоцитів. Поряд із цим виявлено контрактурні ушкодження та зернисто-глибчастий розпад, гомогенізацію цитоплазми окремих кардіоміоцитів. Реологічні розлади проявлялися, в основному, набряком строми, наявністю мікрогеморагій, розвитком еритроцитарних стазів. При цьому еозинофілія еритроцитів знижувалась внаслідок втрати гемоглобіну, деякі із них перетворювались на клітини-„тіні”.

При гістологічному дослідженні легень в токсичній стадії відмічено прояви респіраторного дистрес-синдрому, що проявлялися вираженим повнокрів'ям, набуханням пневмоцитів та їх злуцненням, полінуклеарною інфільтрацією строми із крововиливами. У просвіті спазмованих бронхіол виявлено еритроцити і злуцений епітелій. Відмічено прояви як інтерстиціального так і, частково, альвеолярного набряку. В термінальній стадії, поряд із зазначеними змінами паренхіми, відмічались порушення структури стінки бронха, які проявлялись різко вираженою місцевою деструкцією слизової оболонки з некрозом та десквамацією епітеліального покриву, фібриноїдним некрозом підслизового шару.

При токсичній стадії ГПП у печінці тварин в центролобулярних ділянках печінкової часточки переважала гідропічна дистрофія гепатоцитів, а також розширення і повнокрів'я центральних вен та синусоїдів.

В перипортальних трактах відмічались незначна інфільтрація мононуклеарними гістіоцитами та нейтрофільними лейкоцитами, помірне розширення дрібних жовчних проток, що

свідчить про центролобулярний холестаза. Термінальна стадія морфологічно проявлялась поєднанням некробіотичних змін гепатоцитів з ДВЗ-синдромом.

У токсичній стадії ГПП у кірковій речовині нирки спостерігалися явища, що відповідають гострій запальній відповіді структурно-функціональних одиниць нирки – нефронів. Пошкодження мікроциркуляторного русла мали генералізований характер і стосувалися як внутрішньосудинних розладів в самих клубочках, так і в стромальних елементах, спостерігалися синдроми сладжування і тромбування. Виявлено, що клубочковий апарат практично весь втягнутий в патологічний процес. При цьому переважали явища ексудації, а у термінальній стадії ГПП – прояви гострої тубулоінтерстиціальної нефропатії.

При дослідженні структури стінки тонкої кишки тварин у токсичній стадії ГПП спостерігались десквамація епітеліоцитів, підвищення проникності судинної стінки слизової оболонки та значний набряк строми ворсинок і осередкові геморагії. Окрім цього, в слизовій оболонці спостерігалася гіперплазія лімфоїдної тканини із приєднанням у інфільтраті нейтрофілів. В серозній оболонці переважали набряк та клітинна інфільтрація. У термінальній стадії ворсини слизової оболонки розширювались і укорочувались за рахунок дифузної лімфогістіоцитарної інфільтрації строми. Капіляри ворсин паретично розширювались, що спричиняло діapedезні крововиливи. Спостерігався вогнищевий некроз поверхневого епітелію.

Таким чином, за тяжкістю та інтенсивністю морфоструктурного ураження внутрішніх органів і за швидкістю незворотних змін виявлена наступна етапність тяжкості ураження органів: серце, легені, печінка, тонка кишка, нирки.

В клінічних умовах у 64 хворих (контрольна група) з ГПП в до- та післяопераційному періоді на 1, 3, 5, 7 доби вивчено активність некротичних процесів у найбільш важкодоступних для прижиттєвого дослідження органах – тонкій кишці, печінці та серці – за рівнем маркерів пошкодження ентероцитів (I-FABP), гепатоцитів (L-FABP) і кардіоміоцитів (H-FABP).

У хворих з реактивною стадією ГПП пік активності некротичних процесів зафіксовано в кардіоміоцитах та гепатоцитах на першу добу післяопераційного періоду. Рівень I-FABP сягав свого піку на третю добу після операції. Максимальні значення цих показників не перевищували 3,5 раза від показників у практично здорових осіб.

В токсичній стадії ГПП (рис. 1) рівень H-FABP в одиницях відносно контролю (практично здорові) до операції перевищував рівень інших маркерів пошкодження більше ніж у 2 рази, а на першу добу після операції – більше ніж в 3 рази. Згодом відмічалось стрімке зниження активності некротичних процесів в кардіоміоцитах, проте і на сьому добу після операції цей показник перевищував контрольний у 5,7 раза. Пік активності некротичних процесів в гепатоцитах також припадав на першу добу

післяопераційного періоду з поступовим зниженням його рівня до сьомої доби. Навпаки, рівень маркера пошкодження тонкої кишки поступово зростав до п'ятої доби післяопераційного періоду, що відповідало другій хвилі зростання H-FABP, і навіть на сьому добу перевищував контрольний показник 4 рази.

В

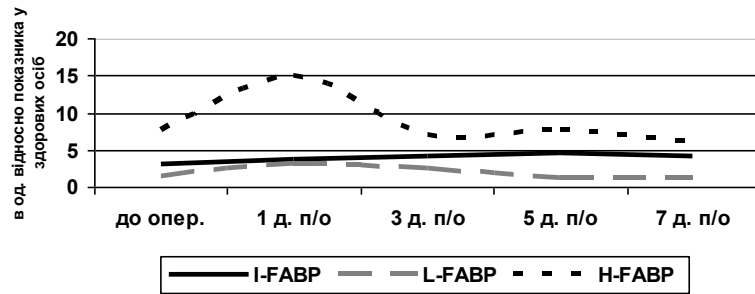


Рис. 1. Динаміка активності некротичних процесів у хворих з токсичною стадією ГПП.

В термінальній стадії ГПП (рис. 2) пік концентрації маркера пошкодження кардіоміоцитів припадав на першу-другу добу післяопераційного періоду. Проте на відміну від пацієнтів з токсичною стадією, зниження даного показника було не стрімким і навіть на сьому добу після операції його рівень в 10,3 раза перевищував контрольну величину. Рівень активності некротичних процесів в печінці був максимальним також на першу добу, поступово знижувався, і з четвертої доби післяопераційного періоду залишався на тому ж рівні. Рівень I-FABP поступово збільшувався, досягаючи максимальних змін на третю добу, і в подальшому стабільно утримувався до сьомої доби, в 6 раз перевищуючи норму. Це свідчить про прогресування некротичних змін в стінці тонкої кишки, що клінічно проявляється синдромом ентеральної недостатності.

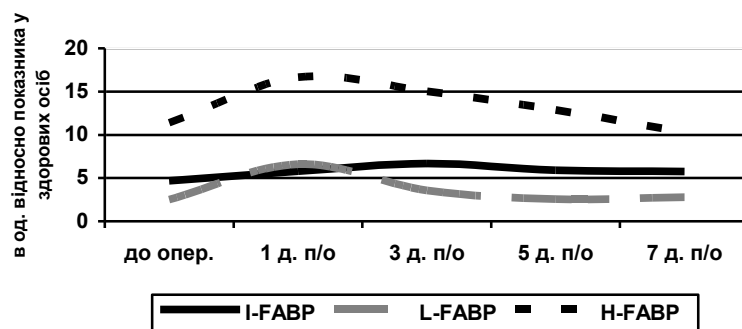


Рис. 2. Динаміка активності некротичних процесів у хворих з термінальною стадією ГПП.

В реактивній стадії ГПП нами не відмічено проявів поліорганної недостатності. У хворих на ГПП з реактивною стадією захворювання виявлено, що на момент поступлення поліорганна дисфункція (ПД) складала три бали за шкалою Bernard G.R., в основному, за рахунок дисфункції серцево-судинної та дихальної систем, причому разом із зростанням рівня маркера Н-FAВР відмічено достовірне зростання в 1,5 раза дисфункції серцево-судинної системи. На другу добу лікування діяльність серцево-судинної системи нормалізувалася, а з третьої доби післяопераційного періоду ознак дисфункції не відмічалось.

У пацієнтів контрольної групи з токсичною стадією (30 хворих) ГПП відмічено досить високий рівень ПД, який, проте, не досягав поліорганної недостатності (був нижчим ніж 6 балів за шкалою Bernard G.R. протягом всього терміну спостереження). В динаміці, на першу добу після операції, рівень ПД достовірно зріс, в 1,6 раза, порівняно з показником до операції, а вже на другу добу після операції був на 11 % меншим, ніж до операції. Починаючи з третьої доби післяопераційного періоду рівень ПД достовірно знижувався, порівняно з показником до операції, і з шостої доби ознак ПД не виявляли.

У пацієнтів контрольної групи з термінальною стадією ГПП і сприятливим перебігом (4 хворих) післяопераційного періоду на момент поступлення відмічено високий рівень ПД, який на першу добу після операції статистично достовірно зростав на 23,5 % і досягав рівня поліорганної недостатності ($7,00 \pm 0,19$) балів. В динаміці відмічали поступове зниження рівня ПД: на другу добу після операції на 47,6 %, порівняно з показником на першу добу, і на 35,3 % порівняно з показником до операції. Починаючи з другої доби після операції рівень ПД був статистично достовірно меншим, ніж до операції, що свідчило про сприятливий перебіг післяопераційного періоду. На третю добу після операції рівень ПД знизився до ($1,67 \pm 0,11$) балів, що на 70,5 % менше, ніж до операції, на четверту добу відмічали мінімальні прояви ПД ($1,33 \pm 0,10$). Починаючи з п'ятої доби ознак ПД не виявляли.

9 хворих з термінальною стадією ГПП, які померли в ранньому післяопераційному періоді, поступили з клінічними ознаками ПОН, сума балів за шкалою Bernard G.R. склала ($7,67 \pm 0,19$). Рівень дисфункції інших органів до операції статистично достовірно не перевищував відповідні показники у пацієнтів, які вижили. На першу добу після операції рівень поліорганної дисфункції достовірно зростав до ($10,00 \pm 0,20$) балів, а до сьомої доби – до ($16,0 \pm 0,30$) балів (виражена поліорганна недостатність).

Таким чином, клініко-експериментальний етап наукового дослідження показав, що саме дисфункція серцево-судинної системи є пусковою ланкою розвитку поліорганної недостатності,

незалежно від стадії ГПП, а її адекватна корекція дозволить значно покращити результати лікування даної категорії хворих.

Тому, однією із умов комплексного лікування хворих з ГПП є використання медикаментозних середників кардіопротекторної дії в поєднанні з класичними препаратами інотропної підтримки.

В експерименті і клінічно вивчено ефективність кардіопротектора антиоксидантної дії емоксипіну. В клініці препарат призначали внутрішньовенно краплинно в дозі 10 мг/кг/добу протягом 7–10 днів.

Встановлено, що у хворих основної групи до операції активність пероксидного окиснення ліпідів достовірно зростала: вміст ДК підвищився в 1,6 раза і досягав ($3,91 \pm 0,05$) ум.од, а ТБК-активних продуктів – в 1,9 раза, досягнувши ($31,6 \pm 0,8$) мкмоль/л. Оперативне втручання спровокувало ще більше зростання процесів ліпопероксидації. На 6-у годину після операції вміст ДК зріс в 1,4 раза, порівняно з аналогічним показником до операції, а ТБК-активних продуктів – в 1,2 раза, досягнувши, відповідно, 218 % та 212 % від норми. До кінця першої доби спостерігалось достовірне зниження вмісту продуктів переокиснення ліпідів відносно показників, які були до операції, однак до норми вони не приходили. На третю добу спостерігалось подальше зниження активності процесів переокиснення ліпідів і наближались до рівня практично здорових людей.

У хворих з ГПП зафіксовано достовірне пригнічення супероксиддисмутазної активності до операції (в 1,9 раза від норми). Через 6 годин після операції цей показник дещо зростав, однак це зростання було недостовірним. На першу добу після операції спостерігали достовірне зростання СОД в 1,6 раза, порівняно з доопераційним періодом. До третьої доби спостерігалось подальше зростання цього показника і він становив 96 % від рівня здорових осіб. Каталазна активність крові змінювалась аналогічно – до операції спостерігалось її пригнічення, на першу добу після операції цей показник зріс в 1,5 раза, порівняно з доопераційним періодом, а на третю добу зростання було ще більшим (1,9 раза). У плазмі крові каталазна активність навпаки, значно зростала. До операції цей показник був у 1,6 раза вище норми, що становило ($36,8 \pm 0,7$) мкат/л. Після операції спостерігалось подальше зростання даного показника, що ми оцінюємо як реакцію на операційну травму. Однак, вже на кінець першої доби каталазна активність досягала рівня до операції, на третю добу спостерігалось значне зниження каталази у плазмі крові (в 1,5 раза відносно доопераційного рівня).

Активність Г-6-ФДГ у крові достовірно знижувалась, досягаючи рівня 68 % від норми. На 6-у годину після операції активність ферменту і далі знижувалась, однак уже до кінця першої доби нами зафіксовано зростання Г-6-ФДГ в 1,2 раза, порівняно з доопераційним рівнем. На третю добу

цей показник нормалізувався, досягаючи 96 % від рівня практично здорових людей.

Відмічено також зниження активності ферментів глутатіонової ланки антиоксидного захисту. Активність ГП і ГР у хворих до операції знижувалась в 1,5 і 1,4 раза відповідно. Через 6 годин після операції показники залишались майже на доопераційному рівні. До кінця першої доби активність ГП зросла в 1,3 раза, а до третьої досягла 97 % від норми. Глутатіонредуктазна активність нормалізовувалась дещо повільніше, однак до кінця третьої доби також наближалась до норми.

Прооперовано 100 % пацієнтів. Висічення або ушивання перфоративної гастродуоденальної виразки з пілородуоденопластиком виконано у 56,8 % пацієнтів. Апендектомію з дренажуванням черевної порожнини проведено 24 пацієнтам (39,2 %), холецистектомію – 19,6 % хворих, резекцію тонкої кишки – 19,6 % (у 8 хворих операцію завершено виведенням ентеростоми, у 4 відновлено цілісність травного каналу). Операцію Гартмана виконано 5 хворим (8,1 %), 7 хворим виконано правобічну геміколектомію. Дренажування гнійних абсцесів, які самостійно розкрилися в черевну порожнину і призвели до ГПП, виконано 8 пацієнтам (12,9 %). Аднексектомію проведено у 9,7 % хворих. Після ліквідації джерела перитоніту, лаважу і дренажування черевної порожнини у 22,0 % (27 хворих) операцію закінчували назоінтестинальною інтубацією, у 24 пацієнтів виконали інтраопераційну одномоментну декомпресію кишки, у 5,7 % хворих операцію закінчено накладанням програмованої лапаростоми. Ентеростома виведена 8 пацієнтам, колостома 5 хворим з ГПП.

Післяопераційні ускладнення виявлені у 70 хворих (в контрольній групі – у 47 (73,6 %), в основній – у 23 (39,1 %)).

Рівень післяопераційної летальності в основній групі склав 8,5 %, у контрольній – 14,1 %. У контрольній групі рівень летальності від ПОН склав 77,8 %, в основній – 40,0 %.

До сьогоднішнього дня дискусійним залишається метод вибору завершення оперативного втручання у хворих з ГПП при токсичній і термінальній стадіях. У зв'язку з тим, що пік активності некротичних процесів в кишці, за маркерами їх пошкодження I-FABP, припадає на 3-5 добу післяопераційного періоду, що співпадає з розвитком СЕН на фоні наростання в 7 разів рівня маркера пошкодження кардіоміоцитів H-FABP і при дисфункції дихальної і серцево-судинної систем менш ніж 2 бали за шкалою Bernard G.R. є обґрунтованими показання до тривалої (до 7 діб) закритої назоінтестинальної інтубації за допомогою спеціального зонда (деклараційний патент України № 71755А). При дисфункції дихальної і серцево-судинної систем 2 бали і більше за шкалою Bernard G.R. перевагу слід надавати відкритим методам інтубації кишки: ентеростома (8 хворих) та колостома (5 хворих) після одномоментної інтраопераційної декомпресії.

Фазність ГПП характеризується поетапною зміною видового та кількісного складу мікрофлори. При реактивній стадії гострого поширеного перитоніту домінуючою мікрофлорою є змішана флора: аероби, факультативні анаероби, анаеробні бактерії в контамінації до 5 lg КУО/мл. Навпаки, при токсичній (5-8 lg КУО/мл) і термінальній стадіях ГПП домінуючою мікрофлорою є анаероби і факультативно-анаеробна мікрофлора в етіологічно значущих контамінаціях, з високим ступенем (більше 9 lg КУО/мл) бактеріальної контамінації черевної порожнини, тобто зміною фактора та кількості мікрофлори, а це є прогностичним критерієм вірогідності прогресування перитоніту, що вимагає доцільності в накладанні програмованої лапаростоми (5,7 % хворих) і корекції антибіотикотерапії.

Враховуючи вищесказане ми удосконалили алгоритм лікування хворих з ГПП, який включає в себе:

- ліквідацію джерела перитоніту;
- вибір методу тривалої декомпресії залежно від рівня ПД за шкалою Bernard G.R. (при дисфункції дихальної системи більше 2 балів і ПОН – 7 і більше балів показані відкриті методи декомпресії) та рівнем маркера ушкодження тонкої кишки;
- програмовану лапаростомію – при прогнозуванні бактеріального забруднення черевної порожнини більше 9 lg КУО/мл з переважанням анаеробної флори;
- кардіопротектор емоксипін в дозі не менше 10 мг/кг/добу внутрішньовенно;
- інотропну підтримку: препаратом вибору вважали добутамін, який вводили під час доопераційної підготовки, інтраопераційно та в післяопераційному періоді в дозі 2 – 5 мкг/кг/хв, при зниженні АТ менше 80 мм.рт.ст – допамін в дозі 10 – 20 мкг/кг/хв.

Після проведеної клінічної апробації і застосування запропонованого комплексу лікувальних заходів нами відмічено наступне. У хворих з токсичною стадією ГПП на момент госпіталізації рівень ПД склав (3,00±0,11) балів, що не відрізнялося від аналогічного показника у хворих контрольної групи. Проте згодом, починаючи з першої доби після операції, рівень ПД статистично достовірно знижувався, порівняно з цим показником пацієнтів контрольної групи, на 14,4 %, 37,5 %, 66,5 %, 100,0 %, 28,6 % відповідно на першу-п'яту доби післяопераційного періоду. А починаючи з п'ятої доби у пацієнтів основної групи з токсичною стадією ГПП ознак поліорганної дисфункції не відмічали. Знизити рівень ПД у даного контингенту хворих нам вдалося за рахунок статистично достовірного зменшення рівнів дисфункції серцево-судинної системи на першу та другу доби після операції відповідно на 33,5 % та 100,0 %, дисфункції печінки на третю, четверту та п'яту доби післяопераційного періоду, відповідно на 59,9 %, 100,0 %, 42,9 %. У хворих основної групи з термінальною стадією ГПП до операції відмічено зниження рівня ПД за рахунок пацієнтів,

які вижили в ранньому післяопераційному періоді. Так у даної підгрупи хворих нами відмічено статистично достовірне зниження рівня ПД на першу добу після операції на 14,3 %, на другу – на 27,2 %, порівняно з аналогічним показником пацієнтів контрольної групи, а починаючи з п'ятої доби у хворих основної групи ознак поліорганної дисфункції не виявляли. У пацієнтів основної групи з термінальною стадією ГПП відмічено, що рівень дисфункції серцево-судинної системи на першу добу після операції знизився на 16,5 %, на другу добу – 24,8 %, рівень дисфункції дихальної системи на першу добу після операції знизився на 24,8 %. Рівень дисфункції печінки недостовірно зростав на 0,33 бала за шкалою Bernard G.R. на першу і другу доби після операції. Нами відмічено статистично достовірне зниження дисфункції видільної системи: на другу добу після операції на 49,6 %, на третю – на 50,7 %, на четверту – на 67,0 %.

Процеси ендогенної інтоксикації значно зростали у хворих основної групи з ГПП. Ми зафіксували зростання до операції рівнів MCM_1 , MCM_2 в 1,5 та 1,3 раза відповідно. Спостерігали подальше зростання вмісту молекул середньої маси відповідно в 1,9 та 1,7 раза, порівняно з нормою – через 6 годин після операції. До кінця першої доби рівень МСМ почав дещо знижуватись, а до третьої доби нормалізувався. Концентрація α_2 -М знижувалась в 1,5 раза, що, ймовірно, є одним із чинників зростання вмісту МСМ. Через 6 годин після оперативного втручання концентрація цього білка достовірно не змінювалась порівняно із доопераційним рівнем, а до кінця першої доби зростала в 1,3 раза. На третю добу концентрація α_2 -М сягла $(3,32 \pm 0,07)$ г/л, що достовірно не відрізняється від рівня практично здорових людей.

Про ефективність запропонованого лікування свідчить зниження на першу добу рівня H-FABP у хворих з токсичною стадією ГПП – на 19,2 %, порівняно з контрольною групою, а на сьому – на 49,2 %. Його ж рівень у хворих з термінальною стадією ГПП знижувався на 16,2 % і 39,6 % відповідно, порівняно з контрольною групою. Відмічено статистично достовірне зниження рівня маркера пошкодження тонкої кишки вже з третьої доби післяопераційного періоду на 29,8 %, порівняно з контрольною групою. На сьому добу післяопераційного періоду його рівень в основній групі був на 41,3 % меншим, ніж у контрольній групі. Також відмічено більш швидше зменшення показника пошкодження маркера печінки у пацієнтів основної групи.

У пацієнтів основної і контрольної груп відмічено достовірне зниження рівня ПОН вже з першої доби післяопераційного періоду, як у токсичній так і в термінальній стадіях ГПП.

Удосконалений алгоритм комплексного хірургічного лікування хворих з ГПП в токсичній та термінальній стадіях захворювання дозволив знизити рівень післяопераційної летальності з 14,1 % до 8,5 %, частоту післяопераційних ускладнень – з 73,6 % до 39,1 %.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення уявлень про етапність формування і вираженість поліорганної недостатності в експерименті і в клініці за маркерами пошкодження слизової оболонки тонкої кишки (I-FABP – intestine fatty acids binding proteins), печінки (L-FABP), серця (H-FABP) та показниками ендогенної інтоксикації (ендотоксемії та ендотоксикозу), що стало основою для вирішення наукового завдання, яке полягало в удосконаленні алгоритму корекції синдрому поліорганної недостатності при хірургічному лікуванні хворих з гострим поширеним перитонітом.

1. У хворих з гострим поширеним перитонітом зростає активність некротичних процесів внутрішніх органів, про що свідчить збільшення рівнів маркерів пошкодження тонкої кишки (I-FABP), печінки (L-FABP) та серця (H-FABP), як специфічних критеріїв органної дисфункції.

2. У хворих з гострим поширеним перитонітом у токсичній стадії активність некротичних процесів у слизовій оболонці тонкої кишки за рівнем маркера пошкодження I-FABP збільшувалась на 208,1 %, порівняно з показником у практично здорових осіб, рівень маркера пошкодження печінки (L-FABP) на 34,8 %, серця (H-FABP) – на 663,1 %. В термінальній стадії гострого поширеного перитоніту показники концентрації I-FABP були збільшеними на момент поступлення на 368,1 %, порівняно з показником у практично здорових осіб, печінки (L-FABP) – на 147,7 % та серця (H-FABP) – на 1039,1 %. Найвищі показники концентрації маркера пошкодження кардіоміоцитів та гепатоцитів відмічені на першу–другу добу, тонкої кишки – третю–п'яту добу післяопераційного періоду.

3. В умовах експериментально змодельованого гострого поширеного перитоніту за тяжкістю та інтенсивністю морфоструктурного ураження внутрішніх органів і за швидкістю незворотних змін стверджена наступна етапність тяжкості ураження органів: серце, легені, печінка, кишка, нирки. Дисфункція серцево-судинної системи є пусковою ланкою розвитку поліорганної недостатності при гострому поширеному перитоніті.

4. У пацієнтів з токсичною стадією гострого поширеного перитоніту відмічено досить високий показник поліорганної дисфункції, який, проте, не досягав рівня поліорганної недостатності (був нижчим ніж 6 балів за шкалою Bernard G.R. протягом всього терміну спостереження). Хворі з термінальною стадією гострого поширеного перитоніту із сприятливим результатом лікування мали помірні ознаки поліорганної недостатності – $(6,83 \pm 0,33)$ балів. У хворих з термінальною стадією гострого поширеного перитоніту, які померли в ранньому післяопераційному періоді, сума балів за шкалою Bernard G.R. складала 7 і більше.

5. Введення емоксипіну в дозі 10 мг/кг маси в експерименті і 10 мг/кг/добу в клініці хворим з гострим поширеним перитонітом сприяє нормалізації процесів ліпідної пероксидації,

активації ферментної ланки системи антиоксидного захисту, зменшенню вираженості ендогенної інтоксикації.

6. У хворих з токсичною і термінальною стадією гострого поширеного перитоніту при дисфункції дихальної і серцево-судинної систем менше 2 балів за шкалою Bernard G.R. та активізації некротичних процесів слизової оболонки тонкої кишки за маркером пошкодження I-FABP з третьої до п'ятої доби після операції – показана тривала (до 7 діб) закрита назоінтестинальна інтубація (декомпресія) тонкої кишки. При дисфункції дихальної і серцево-судинної систем 2 бали і більше за шкалою Bernard G.R. та високим ступенем (більше 9 Ig КУО/мл) бактеріальної контамінації черевної порожнини слід надавати перевагу відкритим методам інтубації кишки і програмованій лапаростомії.

7. Удосконалений алгоритм комплексного хірургічного лікування хворих з гострим поширеним перитонітом в токсичній і термінальній стадіях захворювання, застосування інотропної та антиоксидантної (кардіопротекторної) терапії в до,- інтра- та післяопераційному періодах, дозволили знизити частоту післяопераційних ускладнень з 73,6 % до 39,1 %, рівень післяопераційної летальності – з 14,1 % до 8,5 %.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. У хворих з гострим поширеним перитонітом вибір методу декомпресії залежить від рівня поліорганної недостатності за шкалою Bernard G.R., активізації некротичних процесів слизової оболонки тонкої кишки за маркером пошкодження I-FABP та рівня бактеріальної контамінації черевної порожнини.

2. Застосування в комплексному хірургічному лікуванні хворих з гострим поширеним перитонітом в токсичній та термінальній стадіях захворювання інотропної (препарат вибору – добутамін в дозі 2 – 5 мкг/кг/хв, при зниженні АТ менше 80 мм. рт. ст. – дофамін в дозі 10 □– 20 мкг/кг/хв) та антиоксидантної (кардіопротекторної) терапії (емоксипін в дозі 10 мг/кг/добу) в до,- інтра- та післяопераційному періодах дозволяє знизити рівень поліорганної дисфункції.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дзюбановський І. Я. Хірургічні аспекти лікування хворих на гострий перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 193–196. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
2. Дзюбановський І. Я. Гострий поширений перитоніт: значення моніторингу відновлення моторики травного каналу в післяопераційному періоді / І. Я. Дзюбановський, В. В. Бенедикт,

- Б. О. Мігенько // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1. – С. 30–31. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
3. Бенедикт В. В. Фоноентерографія. Післяопераційний моніторинг відновлення моторики травного тракту / В. В. Бенедикт, Б. О. Мігенько // Шпитальна хірургія. – 2005. □ – № 1. – С. 165–168. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 4. Дзюбановський І. Я. Роль синдрому ентеральної недостатності у розвитку абдомінального сепсису в хворих на гострий поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 71–73. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 5. Дзюбановський І. Я. Активність процесів вільнорадикального окислення в тканинах кишки в умовах експериментально змодельованого перитоніту / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 67–69. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 6. Дзюбановський І. Я. Динаміка активності антиоксидантної системи у хворих на гострий поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. VI, № 3. – С. 38–40. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 7. Дзюбановський І. Я. Поліорганна дисфункція у хворих на гострий поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько, К. Г. Поляцко // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 4. – С. 70–73. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 8. Деклараційний патент на винахід 71755А Україна, МПК А 61 М 25/00. Зонд для інтубації кишки / Бенедикт В. В., Дячук І. О., Мігенько Б. О.; заявник і патентовласник Тернопільська державна медична академія імені І.Я. Горбачевського. – № 20031211066 ; заявл. 05.12.2003 ; опубл. 15.12.2004, Бюл. № 12. (Здобувачеві належить участь у розробці методики та забезпечення клінічним матеріалом).
 9. Деклараційний патент на корисну модель 4593 Україна, МПК G 09 В 23/28. Спосіб моделювання перитоніту / Гнатюк М. С., Дзюбановський І. Я., Бенедикт В. В., Мігенько Б. О.; заявник і патентовласник Тернопільська державна медична академія імені І.Я. Горбачевського. – № 20040604653 ; заявл. 14.06.2004 ; опубл. 17.01.2005, Бюл. № 1. (Здобувачеві належить участь у розробці методики та забезпечення клінічним матеріалом).
 10. Бенедикт В. В. Аналіз летальності у хворих на перитоніт і можливі заходи її попередження / В. В. Бенедикт, Ю. М. Голда, Б. О. Мігенько // Науково-практична конф. хірургів Тернопілля, 30

- квіт. 2003 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2003. – С. 36–41. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
11. Мігенько Б. О. Про значення деяких показників ендогенної інтоксикації у хворих на перитоніт / Б. О. Мігенько, В. Т. Кирик // VIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, приурочений до 150-ліття від дня народження І.Я. Горбачевського, 10-12 травня 2004 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль, 2004. – С. 56. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 12. Бенедикт В. В. Стан вегетативної нервової системи у хворих на гострий поширений перитоніт / В. В. Бенедикт, М. С. Гнатюк, Б. О. Мігенько // Актуальні питання абдомінальної та гнійно-септичної хірургії : наук.-практ. конф., присвячена 50-річчю кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, 19-20 трав. 2004 р. : матеріали конф. – Львів, 2004. – С. 17–18. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 13. Дзюбановський І. Я. Синдром ендогенної інтоксикації у хворих на поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, В. В. Бенедикт, Б. О. Мігенько // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : XLVII підсумкова наук.-практ. конф., присвячена 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського, 3-4 черв. 2004 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2004. – Вип. 10. – С. 71. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 14. Мігенько Б. О. Вплив ендогенної інтоксикації на відновлення моторики травного каналу у хворих на гострий перитоніт / Б. О. Мігенько, Л. М. Мігенько // IX міжнар. медичний конгрес студентів та молодих учених, 15 квіт. 2005 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль, 2005. – С. 51. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 15. Дзюбановський І. Я. Особливості перебігу післяопераційного перитоніту у хворих з гематологічною патологією / І. Я. Дзюбановський, В. В. Бенедикт, Б. О. Мігенько, О. Р. Туманова // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : XLVIII підсумкова наук.-практ. конф., 3 черв. 2005 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2005. – С. 93–95. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
 16. Дзюбановський І. Я. Особливості проведення ентерального живлення у хворих на гострий поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, В. В. Бенедикт, Б. О. Мігенько // XXI з'їзд хірургів України, 5-7 жовт. 2005 р. : матеріали з'їзду. – Запоріжжя, 2005. – Т. 2. – С. 393–394. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).

17. Мігенько Б. О. Синдром ентеральної недостатності у хворих на гострий поширений перитоніт / Б. О. Мігенько, Л. М. Мігенько // X міжнар. медичний конгрес студентів та молодих учених, 11-13 трав. 2006 р. : матеріали конгресу. – Тернопіль, 2006. – С. 57. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
18. Дзюбановський І. Я. Зміни показників ендогенної інтоксикації і маркерів тканинного пошкодження ентероцитів у хворих на гострий поширений перитоніт / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : XLIX підсумкова наук.-практ. конф., 2 черв. 2006 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2006. – С. 86–87. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).
19. Дзюбановський І. Я. Зміни деяких показників вільнорадикального окислення в тонкій кишці при експериментальному перитоніті / І. Я. Дзюбановський, Б. О. Мігенько, Л. М. Мігенько // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова наук.-практ. конф., 8 черв. 2007 р. : зб. матеріалів. – Тернопіль, 2007. – С. 74–75. (Здобувачеві належить матеріал дослідження, статистична обробка отриманих результатів, підготовка до друку).

АНОТАЦІЯ

Мігенько Б.О. Синдром поліорганної недостатності та його корекція у хворих з гострим поширеним перитонітом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Державний вищий навчальний заклад „Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України, Тернопіль, 2008.

Проаналізовано результати хірургічного лікування 123 хворих з гострим поширеним перитонітом. Вивчено динаміку активності некротичних процесів у слизовій оболонці тонкої кишки за маркером її ушкодження I-FABP, печінки – L-FABP та серця – H-FABP в доопераційному періоді та на 1, 3, 5, 7 добу після операції.

При експериментально змодельованому перитоніті (деклараційний патент України на корисну модель № 4593) на основі оцінки морфологічних характеристик слизової оболонки тонкої кишки, структури тканин печінки, легень, міокарда, нирок показана етапність і швидкість розвитку морфоструктурних змін органів-мішеней, що формують розвиток синдрому поліорганної недостатності: серце, легені, печінка, кишка, нирки. Доведено, що дисфункція серцево-судинної системи є пусковою ланкою розвитку поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом.

В умовах гострого поширеного перитоніту в експерименті і в клініці застосування емоксипіну з розрахунку 10 мг/кг/добу суттєво знижує інтенсивність перебігу процесів вільнорадикального окислення, з підвищенням вмісту відновленого глутатіону, активності

антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, каталази).

Залежно від рівня поліорганної недостатності за шкалою Bernard G.R. та співавт. (1995) та рівнем бактеріальної контамінації черевної порожнини при оперативному лікуванні хворих з гострим поширеним перитонітом обґрунтовані показання до вибору методу (закритої, відкритої) інтубації кишки, програмованої лапаростомії.

Розроблені способи медикаментозної (інотропної, антибактеріальної, інфузійної) корекції синдрому поліорганної недостатності при комплексному лікуванні хворих в токсичній та термінальній стадіях гострого поширеного перитоніту дозволили зменшити частоту післяопераційних ускладнень з 73,6 % до 39,1 %, і знизити рівень післяопераційної летальності з 14,1 % до 8,5 %.

Ключові слова: гострий поширений перитоніт, синдром поліорганної недостатності, хірургічне лікування, медикаментозна корекція.

АННОТАЦІЯ

Мигенько Б.О. Синдром полиорганной недостаточности у больных с острым распространенным перитонитом. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия – Государственное высшее научное заведение „Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского” МЗ Украины, Тернополь, 2008.

Проанализированы результаты хирургического лечения 123 больных с острым распространенным перитонитом. Изучена динамика активности некротических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки за маркером ее повреждения I-FABP, печени – L-FABP и сердца – H-FABP в дооперационном периоде и на 1, 3, 5, 7 сутки после операции.

В токсической стадии острого распространенного перитонита активность некротических процессов была наиболее выраженной в кардиомиоцитах в течение всего срока наблюдения. Уровень H-FABP в единицах относительно контроля (практически здоровые) до операции превышал уровень других маркеров повреждения более чем в два раза, а на первые сутки после операции – более чем в три раза. В дальнейшем отмечалось стремительное снижение активности некротических процессов в кардиомиоцитах, однако и на седьмые сутки после операции их уровень превышал контрольный показатель в 5,7 раза. Пик активности некротических процессов в гепатоцитах также приходился на первые сутки послеоперационного периода, с постепенным снижением его уровня до седьмых суток. Напротив, уровень маркера повреждения тонкой кишки постепенно возрастал к пятым суткам послеоперационного периода, который отвечал второй волне роста H-FABP, и даже на седьмые сутки превышал контрольный показатель в четыре раза.

Похожей динамика уровня маркеров повреждения была в терминальной стадии острого распространенного перитонита. Среди отличий следует отметить, что активность некротических процессов была максимальной, в сравнении с пациентами в реактивной и токсической стадиях. Наивысшим относительно контроля был маркер повреждения кардиомиоцитов. Пик концентрации Н-FAВР приходился на первые–вторые сутки послеоперационного периода. Однако, в отличие от пациентов с токсической стадией, снижение данного показателя было не стремительным, и даже на седьмые сутки после операции в 10,3 раза превышало контрольную величину. Уровень активности некротических процессов в печени был максимальным также на первые сутки и постепенно снижался, с четвертых суток оставался на том же уровне. Уровень I-FAВР постепенно увеличивался, достигая максимальных изменений на третьи сутки и в дальнейшем оставался стабильным, в шесть раз превышая норму. Это свидетельствует о прогрессе некротических изменений в стенке тонкой кишки, которые клинически проявляются синдромом энтеральной недостаточности.

При экспериментально смоделированном перитоните (декларационный патент Украины на полезную модель № 4593) на основе оценки морфологических характеристик слизистой оболочки тонкой кишки, структуры тканей печени, легких, миокарда, почек показана этапность и скорость развития морфоструктурных изменений органов-мишеней, которые формируют развитие синдрома полиорганной недостаточности: сердце, легкие, печень, кишка, почки. Доказано, что дисфункция сердечно-сосудистой системы является пусковым звеном развития полиорганной недостаточности у больных с острым распространенным перитонитом.

В условиях острого распространенного перитонита в эксперименте и в клинике применения эмоксипина из расчета 10 мг/кг/сутки существенно снижает интенсивность протекания процессов свободнорадикального окисления, с повышением содержания возобновленного глутатиона, активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, каталазы).

При анализе уровня полиорганной недостаточности у пациентов основной и контрольной групп отмечено достоверное снижение уровня полиорганной недостаточности начиная с первых суток послеоперационного периода как в токсической так и в терминальной стадиях.

В зависимости от уровня полиорганной недостаточности за шкалой Bernard G.R. и соавт. (1995) и уровня бактериальной контаминации брюшной полости при оперативном лечении больных с острым распространенным перитонитом обоснованы показания к выбору метода (закрытой, открытой) интубации кишки, программированной лапаростомии.

Разработанные способы медикаментной (инотропной, антибактериальной, инфузионной) коррекции синдрома полиорганной недостаточности при комплексном лечении больных в токсической и терминальной стадиях острого распространенного перитонита позволили

уменьшить частоту послеоперационных осложнений с 73,6 % до 39,1 % и снизить уровень послеоперационной летальности с 14,1 % до 8,5 %.

Ключевые слова: острый распространенный перитонит, синдром полиорганной недостаточности, хирургическое лечение, медикаментная коррекция.

SUMMARY

Mihenko B.O. The multyorgan insufficiency syndrome and its correction in patients with acute extensive peritonitis. – Manuscript.

Thesis on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences on a specialty 14.01.03 – Surgery – Ternopil State Medical University by I.Y. Horbachevsky of M H of Ukraine, Ternopil, 2008.

Analyzed the results of the surgical treatment of 123 patients with acute extensive peritonitis have been. It was studied the dynamics of intensification of necrosis of mucous membrane of small intestine according to the marker of its affection I-FABP, of liver – L-FABP and of the heart – H-FABP in preoperative period and after the 1, 3, 5, 7 days after the operation.

During the experimentally modulated peritonitis (the declaration of license in Ukraine on useful model № 4593) on base of estimation of the morphological characteristics of mucous membrane of small intestine, of structure of the liver tissue, lungs, myocardium, kidneys it was shown the stage and speed of development of morphologically-structural changes in organs-„targets”, that are forming the development of syndrome of multyorgan insufficiency: heart, lungs, liver, intestine, kidneys. It was proved, that dysfunction of cardio-vascular system was the starting chain in development of multyorgan insufficiency in patients with acute extensive peritonitis.

Under the conditions of acute extensive peritonitis in the experiment and in the clinics the using of emoksylin according to 10 mg/kilo/d rather reduces the intensity of currency of capacity renewed glutathione, the activization of antyoxigen ferments (superoxygendismutase, glucose-6-phosphatdegidrogenase, katalase).

Due to the level of multyorgan insufficiency according to the scale of Bernard G.R. and co-author (1995) and the level of bacterial contamination of abdominal cavity during the operative treatment of patients with acute extensive peritonitis there are proved the directions to the choice of the method (closed and open) intubations of intestine, the programmed laparostomia.

The worked out kinds of medicamentous (inotrope, antibacterial, infusion) correction of syndrome of multyorgan insufficiency during the complex treatments of patients in toxically and terminal stages allowed to reduce the frequency of post-operational complications from 73,6 % to 39,1 %, and to reduce the level of post-operational death from 14,1 % to 8,5 %.

Key words: acute extensive peritonitis, syndrome of multyorgan insufficiency, surgical

treatment, medicamentous correction.