

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

На правах рукопису

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

Дисертація

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Дзюбановський Ігор Якович,

доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2008

## ЗМІСТ

	стор.
Перелік умовних скорочень	4
Вступ	6
Розділ 1. Сучасні уявлення про патогенез і лікування поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом (огляд літератури)	12
1.1. Клініко-патогенетична характеристика синдрому поліорганної недостатності у хворих на гострий поширений перитоніт	12
1.2. Основні напрямки патогенетичної корекції і лікування синдрому поліорганної недостатності при гострому поширеному перитоніті	31
Розділ 2. Загальна характеристика клінічного матеріалу. Методи дослідження	40
2.1. Характеристика клінічних груп хворих з гострим поширеним перитонітом	40
2.2. Методи дослідження в експерименті	49
2.3. Клініко-лабораторні та статистичні методи дослідження	51
Розділ 3. Морфофункціональні зміни тонкої кишки і внутрішніх органів в умовах експериментально змодельованого поширеного перитоніту	63
3.1. Морфоструктурні зміни внутрішніх органів при гострому поширеному перитоніті	63
3.2. Активність метаболічних процесів у стінці тонкої кишки в умовах змодельованого поширеного перитоніту	81
Розділ 4. Оцінка ступеню тяжкості і прогностичних критеріїв перебігу поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом	88

4.1.	Динаміка рівня маркерів активності некротичних процесів тонкої кишки, печінки і серця у хворих з гострим поширеним перитонітом	88
4.2.	Дані мікробіологічного моніторингу	97
4.3.	Оцінка рівня ендогенної інтоксикації	104
4.4.	Динаміка активності антиоксидантної системи	106
Розділ 5.	Корекція синдрому поліорганної недостатності на етапах хірургічного лікування хворих з гострим поширеним перитонітом	109
5.1.	Патогенетичне обґрунтування комплексу лікувально-профілактичних заходів по корекції синдрому поліорганної недостатності	108
5.2.	Порівняльна оцінка ускладнень і наслідків хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту	125
Розділ 6.	Аналіз і узагальнення результатів досліджень	140
	Висновки	160
	Рекомендації щодо наукового і практичного використання здобутих результатів	162
	Список використаних джерел	163
	Додатки	194

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

- АТФ – аденозинтрифосфат;  
ВОПЕ – відносний об'єм пошкоджених епітеліоцитів;  
ВРО – вільнорадикальне окислення  
ГНТК – гостра непрохідність тонкої кишки;  
ГПНН – гостра печінково-ниркова недостатність;  
ГПП – гострий поширений перитоніт;  
ГФ – гемофільтрація;  
ДВЗ – дисеміноване внутрішньосудинне згортання  
ДК – дієнові кон'югати  
ДС – дихальна система;  
ЕІ – ендогенна інтоксикація;  
ІП – індекс поліморбідності;  
ІТК – інтубація тонкої кишки;  
КОР – кислотно-основна рівновага;  
КОУ – колоній утворюючі одиниці;  
ЛН – ліквідація непрохідності;  
МДА – малоновий диальдегід;  
МСМ – молекули середньої маси;  
НІІ – назоінтестинальна інтубація;  
ОД – одномоментна декомпресія;  
ОП – олігопептид;  
ПД – поліорганна дисфункція;  
ПЕМ – проникливість еритроцитарних мембран;  
ПЕ – постгіпоксична енцефалопатія  
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів;  
ПОН – поліорганна недостатність;  
ПЕ – постгіпоксична енцефалопатія;  
ПП – поширений перитоніт;

РДСД – респіраторний дистрес-синдром дорослих;  
РНСММ – речовини низкої і середньої молекулярної маси  
СПН – синдром поліорганної недостатності  
СЕН – синдром ентеральної недостатності;  
ССС – серцево-судинна система;  
ТК – тонка кишка;  
ЦК – циркулюючі імунні комплекси;  
ЦНС – центральна нервова система;  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт;  
I-FABP – intestine fatty acids binding proteins;  
L-FABP– liver fatty acids binding proteins;  
H-FABP– hart fatty acids binding proteins.

## ВСТУП

**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 [104]. 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 % [113]. При цьому прогресуюча поліорганна недостатність залишається основною причиною смерті хворих [63, 223]. 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 % [171, 172, 173]. Суттєва роль в ініціюванні поліорганної недостатності в токсичній та термінальній стадіях гострого поширеного перитоніту відводять синдрому ентеральної недостатності [28, 236]. Проте етапність ураження внутрішніх органів і систем в умовах різних стадій гострого поширеного перитоніту потребує подальшого вивчення, що й стало метою нашого наукового дослідження.

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

Для досягнення поставленої мети сформульовано такі **завдання:**

а) 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;

б) вивчити тяжкість та етапність ураження внутрішніх органів в умовах різних стадій змодельованого поширеного перитоніту;

в) вивчити ефективність впливу кардіопротектора емоксипіну на динаміку метаболічних змін при гострому поширеному перитоніті в експерименті та в клініці;

г) 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;

д) 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 диальдегід, 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, антиокисидантів в до-, інтра-, та післяопераційному періодах, що приводить до суттєвого покращення показників ефективності лікування за рахунок етіопатогенетичної дії на фактори, що 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 (декларацийний 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, Тербовлянської районної лікарні, Збаразької 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.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ І ЛІКУВАННЯ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОШИРЕНИМ ПЕРИТОНІТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### 1.1. Клініко-патогенетична характеристика синдрому поліорганної недостатності у хворих з гострим поширеним перитонітом

Проблема лікування хворих на гострий поширений перитоніт продовжує залишатись як одне із самих актуальних завдань сучасної абдомінальної хірургії. Не дивлячись на значні успіхи в лікуванні перитоніту, показники післяопераційної летальності продовжують залишатися високими, складаючи по даним різних авторів 20–62,7 % [39; 61; 62; 66; 67; 184; 185; 235]. Ряд питань залишаються все ще спірними і остаточно не вирішеними, що являється предметом постійного обговорення на різних хірургічних форумах [61; 62; 91; 106; 124; 139; 178; 240]. Не дивлячись на широке впровадження в практику нових технологій і лікарських засобів, запропонованих покращених методів лікування, перитоніт залишається однією із невирішених проблем абдомінальної хірургії, як найбільш грізне ускладнення гострих хірургічних захворювань, операцій на органах черевної порожнини, акушерсько-гінекологічних втручаннях [61; 62; 40; 124].

В останні роки в зарубіжній медичній літературі широко поширився розподіл перитонітів по етіологічному принципу на первинний, вторинний і третинний [284]. В якості первинного перитоніту пропонується виділяти рідкісні форми захворювань, результат спонтанної гематогенної транслокації на очеревину або транссудат специфічної моноінфекції з інших органів. До таких форм відносяться спонтанний перитоніт у дітей, асцит-перитоніт при цирозі печінки у дорослих, туберкульозний перитоніт. Вторинний перитоніт – найбільш розповсюджена категорія, що виділяється по етіологічному принципу. Лікування поширених форм вторинного гнійного перитоніту і складає головну клінічну проблему в невідкладній абдомінальній хірургії. В

даному виді виділяється декілька різновидів запалення очеревини: перитоніт викликаний перфорацією і запальною деструкцією органів черевної порожнини; післяопераційний перитоніт; посттравматичний перитоніт (при закритій травмі і проникаючих пораненнях живота). По своїй мікробіологічній етіології вторинний перитоніт пов'язаний полімікробною аеробно-анаеробною ендogenousною мікрофлорою.

Під терміном «третинний перитоніт» об'єднують ті форми гнійного перитоніту, які протікають і розвиваються без виражених клінічних проявів на фоні продовження лікування ослаблених хворих з вторинним перитонітом і нерідко з порушеннями імуногенезу різної природи. Раніше такий перитоніт, як правило, трактувався як «в'ялоперебігаючий» або «персистуючий».

Природа вторинного гнійного поширеного перитоніту визначається його джерелом. Ні одномоментне мікробне забруднення черевної порожнини, ні специфічна бактеріальна етіологія інфекційного захворювання, при якому розвивається перитоніт, не мають вирішального значення в етіопатогенезі його аутокаталітичного прогресування. Головним фактором, що визначає важкість місцевих і загальних порушень при вторинному перитоніті, служить його джерело. При цьому співставлення джерел перитоніту по їх характеру і розміщенню переконливо свідчить про залежність етіопатогенезу поширеного перитоніту від рівня знаходження джерела напротязі травного тракту і, відповідно, – від характеру вмісту порожнистих органів, що потрапляє в черевну порожнину.

Таким чином, розвиток поширеного перитоніту визначається наявністю джерела поступлення в черевну порожнину ендogenousної мікрофлори і тривалістю існування цього джерела в черевній порожнині. Розрізняють ступені вираженості і характеру запального процесу в черевній порожнині в залежності від механізму утворення джерела перитоніту. Якщо джерело утворюється внаслідок гострого запально-деструктивного захворювання органів черевної порожнини, то реактивне запалення в очеревині індукується самим початком захворювання і запускає каскад імуногенезу.

Одним із важливих джерел ендогенної інтоксикації при перитоніті є паретично змінена кишка. Порушення всіх функцій тонкої кишки внаслідок гнійного запалення очеревини лежить в основі формування синдрому ентеральної недостатності (СЕН) – ведучої патогенетичної ланки перитоніту, що являється першопричиною розвитку і прогресування абдомінального сепсису, інфекційно-токсичного шоку і поліорганної недостатності.

В патогенезі загальних вісцеральних порушень, обумовлених розвитком розлитого гнійного перитоніту, спочатку переважає гіпоксична по своїй природі ентеральна недостатність, що проявляється парезом кишки, порушенням резорбтивної і бар'єрної функції тонкої кишки, розладами порожнинного і пристінкового травлення. СЕН проявляється порушенням мікроциркуляції стінки кишки, проксимальною контамінацією мікрофлори, змінами мікробного біоценозу. Важливим патологічним механізмом при цьому є бактеріальна транслокація – проникнення патогенної мікрофлори в лімфатичне русло, порталну систему, а пізніше і в системний кровотік з послідуною ініціацією синдрому системної запальної відповіді і «медіаторних каскадів», що призводять до порушення структури і функції всіх життєвоважливих органів і систем людини.

Результатом універсальної ентеральної недостатності є друга «хвиля» патогенетичних механізмів:

- глибокі порушення метаболізму білків і водно-електролітного балансу, що охоплюють не тільки інтерстиціальний але й клітинний сектор;
- транслокація з нижніх відділів товстої кишки анаеробних мікроорганізмів;
- заміна пристінкового та порожнинного травлення його симбіонтними формами (з участю мікробних протеолітичних ферментів), що веде до утворення токсичних поліпептидів, а також – до вивільнення ліпосахаридного комплексу (ЛПС) та інших бактеріальних ендотоксинів.

Третя “хвиля” загальносоматичних патогенетичних механізмів поєднана з аутокаталітичним наростанням ендотоксикозу, в патогенез якого входить

прогресуюче наростання системного тканинного метаболізму з переважанням катаболічних тенденцій.

При поширених формах перитоніту відбувається нашарування загострення цілого ряду патологічних синдромів, етіологічно пов'язаних з перитонітом, проте вони відносно самостійні, кожен з яких може привести до летальних наслідків. До них відносяться порушення моторики шлунково-кишкового тракту, порушення мікроциркуляції, синдром ендогенної інтоксикації. Порушення моторики шлунково-кишкового тракту приводить до перерозтягнення кишкової стінки з наступним виходом мікробів з просвіту кишки в черевну порожнину, інтоксикації і генералізації запального процесу по очеревині.

Очевидно, що всі ці патологічні синдроми ведуть до підсилення вторинного імунодефіциту. Складна і багатогранна за своєю природою ендогенна інтоксикація є одним із важливих синдромів, пов'язаних з вторинним імінодіфіцитом [38; 54; 55; 56; 57; 149; 211].

Гнійний перитоніт, який веде до генералізованого пошкодження основних ланок гомеостазу пригнічує функції детоксикуючих органів і систем, що в свою чергу стає однією з головних причин накопичення в організмі ендотоксинів – едогенних стресорів, що мають пряму токсичну дію [89; 90; 92; 112; 254; 273; 298].

Багатофакторність та полікомпонентність розвитку різноманітних патофізіологічних розладів в організмі і виникаючі при цьому складні морфофункціональні зміни з боку окремих органів і систем, приводять до розвитку загрозливого і небезпечного для життя ускладнення – синдрому поліорганної недостатності, який займає головне місце в загальній структурі причин летальності при перитоніті [39; 56; 57; 221; 64; 65; 124; 262; 268].

В останні десятиріччя увага клініцистів була сконцентрована на критичному стані, в основі якого лежать найрізноманітніші причини (опіки, перитоніт, травматичний шок, інтоксикації та ін.), і який незалежно від причини має дуже подібну клінічну картину, що характеризується ознаками

системної чи органної недостатності [152; 211; 254; 281; 282]. Прогрес реанімації, введення в клінічну практику більш ефективних антимікробних агентів, нових концепцій геодинамічної, респіраторної та ниркової підтримки дозволяє хворим пережити кризу декомпенсації найважливіших органів і систем, що, як це не парадоксально, приводить в подальшому до розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПН) [301; 302].

Встановлено, що в розвитку СПН приблизно з однаковою частотою втягуються серцево-судинна система (60,2 %), центральна нервова система (60,2 %), нирки (60,2 %) і печінка (56,1 %) [211]. Разом з тим, одним з перших органів–мішеней, що пошкоджуються, є легені з розвитком респіраторного дистрес-синдрому дорослих (РДСД) [267; 265; 266; 291; 296; 295], при цьому порушення дихання значно, близько з однаковою частотою, ускладнюють перебіг післяопераційного періоду і нерідко є однією з причин смерті хворих з розлитим перитонітом – летальність при РДСД досягає 77 – 94 % [4, 18, 259, 275, 299, 303].

Для РДСД характерна багатоконпонентність порушень структури та функції легень, поліморфна клінічна симптоматика, відсутність чітких діагностичних критеріїв, що визначають лікувальну тактику [18; 19]. Одну із основних причин розвитку РДСД дослідники бачать в непрямому пошкодженні альвеолярної мембрани внаслідок порушення мікроциркуляції. Багдатеєв В.Е. (1988) детально описав послідовність мікроциркуляторних змін в легенях, відмітивши секвестрацію тромбоцитів і лейкоцитів в мікросудинах легень з пошкодженням капілярної мембрани і розвитком інтерстиціального набряку. Проте, патогенез інтерстиціального набряку при РДСД до кінця не вивчений. Припускають, що суттєву роль відіграють пряма дія токсинів, мікроемболії та імунологічні реакції, зокрема активація комплемента. Важлива роль секвестрації лейкоцитів і тромбоцитів з пошкодженням капілярної мембрани у виникненні інтерстиціального набряку. При цьому блокада комплемента чи синтезу простагландинів сприяють виживанню тварин в експериментальних моделях сепсису і РДСД



[276; 277]. Наступні зміни, включають прогресуючий колапс альвеол і шунтування легеневого кровотоку справа наліво. Безумовно, до пошкодження альвеолярної мембрани приводить дія циркулюючих в крові при перитоніті протеолітичних ферментів та ендотоксинів [255]. Інтерстиціальний набряк викликає пошкодження легеневого сурфактанту і порушення функції макрофагів, що провокує приєднання інфекції. Таким чином сучасною є наступна схему патогенезу РДСД: травма → сепсис → хірургічне втручання та ін. → гіповолемія → вазоконстрикція мікросудин паренхіматозних органів → можливість реперфузійного пошкодження → пошкодження слизистого бар'єру → транслокація бактерій та ендотоксинів → активація клітин Купфера → вивільнення цитокінів. При РДСД відмічається також значне порушення механічних властивостей легень [152; 270; 271], що може бути одним із критеріїв важкості дихальних розладів при перитоніті.

Багдатов В.Е. (1988) одним із пускових моментів РДСД вважає різкі зрушення балансу вазоактивних речовин, що впливають на легеневу мікроциркуляцію. Він відмітив зростання концентрації адреналіну і норадреналіну в змішаній венозній крові, та супутнє зростання вмісту серотоніну і гістаміну. На фоні розвитку ДВЗ-синдрому обструкція легневих мікросудин веде до підвищення проникливості судинної стінки, як за рахунок зростання тиску в легеневій артерії, так і за рахунок прямого механічного пошкодження мікросудин [18], а також внаслідок вивільнення медіаторів з мікроемболів і формених елементів крові. В розвитку РДСД велике значення має також активація калікреїнкінінової системи [10; 14; 18; 21]. Патогномонічним для РДСД є зниження градієнту колоїдно-осмотичний тиск / легеневий артеріальний тиск заклинювання. Зниження цього градієнта до критичного рівня (10 mm Hg) приводить до розвитку некоронарогенного набряку легень [12; 13; 22; 23].

Наступним важливим компонентом СПН при перитоніті є гостра печінково-ниркова недостатність (ГПНН) [251; 252], яка по частоті займає

друге місце після дихальної недостатності [148]. Летальність при цьому ускладненні перитоніту надзвичайно висока і досягає 78 %, а при втягненні в СПН трьох і більше органів і систем наближається до абсолютної [56; 148; 158; 159].

Розуміння патогенетичних механізмів розвитку ГПНН ще далеко від ідеального, тим більше при розлитому гнійному перитоніті, коли патогенез цього ускладнення неможна розглядати окремо від патогенезу СПН. Питанням патогенезу ГПНН присвячена велика кількість літератури. Гологорский В.А. і співавт., (1985) відмічають, що будь-яка шокова ситуація викликає неспецифічну реакцію організму, яка аналогічна адаптаційному синдрому, що окрім ішемії органу підсилюється дією на печінку токсинів, дисфункцією ретикулоендотеліальної системи (РЕС), мікроемболізацією судин [238; 239, 226]. Ураження нирок також відбувається при виділенні ендотоксинів з організму і проявляється різними дистрофічно-некротичними змінами епітеліального покриття нефронів [179].

При експериментальному перитоніті відмітили, що суттєву роль в патогенезі ГПНН відіграє функціональне пошкодження гепатоцитів, що на 3 добу проявляється інтенсивним пригніченням ферментативної активності печінки [167; 220]. Гістоензимологічні дослідження дозволили авторам визначити роль дистрофічних та некробіотичних змін печінкової тканини в генезі ГПНН. Важливу роль в патогенезі ГПНН ряд авторів відводять порушенням кровопостачання в печінці [131; 132]. При перитоніті розвиваються порушення фагоцитарної функції печінки, що має кореляційний зв'язок з важкістю захворювання та частотою бактеріємії [94; 95]. Серед причин порушення функцій клітин Купфера виділяють гіпоксію [249; 252], пошкоджуючу дію токсинів, бактерій та вазоактивних речовин [284; 298; 302], зменшення портального кровотоку.

Міокардіальна недостатність, чи токсична міокардіопатія має важливе значення в загальній схемі патогенезу СПН [260; 281]. Вона визначається як нездатність серця підтримувати адекватний ударний та хвилинний об'єм для

забезпечення різко зростаючих метаболічних потреб, перш за все в кисні [11; 15; 83; 168; 174; 179; 236; 240; 241; 242].

Порушення гемодинаміки складають одну з найбільш важливих клінічних маніфестацій перитоніту у фазі поліорганної недостатності. Адекватна оцінка цих змін є особливо цінна, оскільки служить основою для міркування не тільки про важкість патологічного процесу, але й в більшості визначає об'єм і зміст лікувальних заходів, включаючи вибір методу ЕКД [89; 90; 91; 92; 143; 144]. На основі моніторного комп'ютерного аналізу гемодинаміки при сепсисі була розроблена класифікація геодинамічних порушень [251; 256]. При першому типі збудження симпатoadреналової системи супроводжується збільшенням ЧСС, підвищенням скоротливої здатності міокарду, збільшення потреб в кисні. При другому типі порушення гемодинаміки гіпердинамічна реакція стає неадекватною для забезпечення метаболічних потреб організму. При третьому типі на описані вище зміни накладається дихальна недостатність. На кінець, при четвертому типі відмічається зниження УО, погіршення скоротливої здатності міокарда, ріст  $a-vDO_2$ .

На думку деяких авторів [89; 90] загальна концепція патогенезу порушень центральної гемодинаміки повинна будуватися з врахуванням стадійності процесу. В реактивній фазі перитоніту спостерігається ріст загального периферичного опору судин (ЗПОС), що дозволяє не тільки зберегти, але й збільшити венозний притік крові до серця. Разом з тим, ріст дефіциту ОЦП веде до зниження венозного притоку до серця і зменшення серцевого індексу (СІ) в токсичній фазі перитоніту. Термінальну фазу перитоніту автори трактують, як гіповолемічний шок, що проявляється вираженою серцевою недостатністю і падінням артеріального тиску.

Одним із найтяжчих змін в системі згортання крові, що викликає суттєві порушення мікроциркуляції, є синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ) [274]. В його основі лежить утворення тромбоцитарно-фібринових згустків, внаслідок чого розвиваються ішемічні, геморагічні і некротичні явища в життєвоважливих органах [124], що

вбільшості визначає розвиток СПН при перитоніті [56; 152; 211].

В різних хворих при різних патогенетичних формах ДВЗ–синдрому в більшій мірі страждають то одні, то інші органи, які позначають як “шок-органи” чи “органи-мішені” [50; 58]. Перша стадія ДВЗ–синдрому (фаза гіперкоагуляції) пов’язана з появою в кровотоці тромбопластину. При цьому відмічається активація 1 фази згортання крові. Друга фаза ДВЗ–синдрому (коагулопатія споживання) характеризується зменшенням компонентів згортання крові за рахунок їх включення в утворення множинних тромбів і підвищення фібринолітичної активності, що клінічно проявляється крововиливами різної локалізації [257; 301]. Третя стадія (фібриноліз), що починається як захисна реакція при множинному внутрішньосудинному тромбоутворенні, в результаті проявляється як важкий патологічний процес, який характеризується особливо тяжкими проявами геморагій [29; 30; 200; 201; 202; 203; 204]. Четверта стадія (стадія відновлення) можлива при успішному лікуванні перитоніту та СПН.

Нервово-психічні розлади при тяжкій гнійній інтоксикації дуже різноманітні. Комплекс структурно-функціональних порушень, що індукується інфекційним агентом, імунологічні, біохімічні і судинні розлади ведуть до підвищення проникності гематоенцефалічного бар’єру і викликають дифузні та вогнищеві зміни центральної нервової системи [124; 127]. Психоневрологічні розлади, що протікають тривало і важко, об’єднують терміном токсична енцефалопатія або полінейропатія, яка є обов’язковим компонентом СПН при перитоніті [161].

Порушення функції центральної нервової системи у вигляді токсичної енцефалопатії зустрічаються у 60,2 % хворих із СПН при перитоніті [56; 145; 146; 152; 211].

Розлади, які виявляють при токсичній енцефалопатії свідчать про токсичний та гіпоксичний набряк головного мозку з гемодинамічними і ліквородинамічними порушеннями [133; 161]. В механізмі порушень мікроциркуляції при ішемії мозку мають значення набряк ендотелію судин,

зміни реології крові, утворення конгломератів еритроцитів, лейкоцитів та тромбоцитів. Це вказує на велике значення ДВЗ-синдрому в патогенезі психоневрологічних розладів при ендотоксикозі [135; 161]. Токсична енцефалопатія є обов'язковим компонентом СПН при перитоніті. Її виникнення обумовлено не тільки ендотоксикозом, але й є наслідком гіпоксії, гіпергідратації (токсична нефропатія), порушення системи гемокоагуляції (синдром ДВЗ), токсичної гепатопатії, а також порушень центральної та органної гемодинаміки.

Таким чином, прогресуюче протікання перитоніту навіть на фоні проведення сучасної багатокомпонентної інтенсивної терапії, більше того, як наслідок прогресу реанімації, веде до розвитку СПН. Результати лікування СПН, нажаль, поки що маловтішні. Без сумніву, що подальші успіхи в розробці більш ефективних методів лікування і профілактики СПН, можуть бути пов'язані із створенням методів, які точно відтворюють основні функції пошкоджених і функціонально неповноцінних органів і систем [49; 84; 61; 62; 134; 147; 245; 184; 215; 219; 243; 244].

Важливою патогенетичною ланкою, що має виражені клінічні прояви при гнійному перитоніті є ендогенна інтоксикація, ключова роль якої є в розвитку синдрому поліорганної недостатності доказана багатьма дослідниками [22; 23; 42; 213; 64; 65; 117; 185; 52; 197; 214].

Незважаючи на розробку, широке впровадження в клінічну практику різних способів інтра- та екстракорпоральної детоксикації організму (перитонеальний діаліз, гемодилуція, гемо-, плазмо-, лімфосорбція, плазмаферез и т.п.), ендотоксикоз, що є ведучим патогенетичним фактором токсичного шоку, до теперішнього часу продовжує займати чільне місце в загальній структурі причин летальності у хворих перитонітом [7; 8; 25; 124; 125; 184; 197]. Тому боротьба з інтоксикацією залишається одним з основних завдань на всіх етапах лікування гнійного перитоніту. Особлива складність при лікуванні перитоніту спостерігається у хворих з анаеробними (неклостридіальними) формами запалення очеревини, питома вага яких в

середньому становить 5-8 % [20; 34; 35; 41; 116; 179; 180; 188; 213; 258].

В патогенезі ендотоксикозу суттєву роль відіграють неідентифіковані токсичні речовини білкової природи – так звані “молекули середньої маси” (МСМ) чи “середньомолекулярні олігопептиди”, які утворюються в результаті агресивної дії протеаз на білкові структури організму. При цьому велике значення має первинний і прямий вплив токсичних продуктів запалення на обширну зону мікроциркуляції в спланхнічній області [190]. МСМ, що з’являються в крові на різних стадіях перитоніту відрізняються по своїй біологічній дії та токсичності [2; 40; 61; 84; 92; 129; 160; 162; 200; 205; 206; 219].

Як відомо, загальна і регіонарна гіпоксія, разом з ендогенною інтоксикацією, формують патофізіологічну основу практично будь-якого критичного стану незалежно від етіологічних факторів [93; 202; 204]. І при перитоніті ключову роль в розвитку порушень гомеостазу відіграють зміни оксигенації тканин. Незалежно від виду гіпоксії в основі всіх характерних для неї порушень лежить недостатність головної клітинної енергоутворюючої системи – мітохондріального окисного фосфорилування.

Зниження інтенсивності окисного фосфорилування супроводжується зменшенням доставки кисню в мітохондріях, наприклад, внаслідок інгібування окисних ферментів [44; 46; 108; 128; 166; 212; 247].

Первинне пошкодження мембран мітохондрій власною фосфоліпазою приводить до набухання органел із-за активного накопичення іонів кальцію. Розтягнення внутрішньої мембрани мітохондрій при набуханні сприяє подальшому зростанню її іонної проникності і роз’єднанню окисного фосфорилування [46; 51]. Розпад фосфоліпідів та пригнічення їх ресинтезу ведуть до підвищення концентрації ненасичених жирних кислот і підсилення їх перекисного окислення. Вивчення кінетичних закономірностей перекисного окислення ліпідів при перитоніті показало, що різке підвищення рівня продуктів перекисного окислення ліпідів пов’язане з порушенням регіонарної гемодинаміки і наростанням аутолітичних процесів [44; 45; 47;

117; 245; 191]. Характерні зміни мікроциркуляторного русла очеревини і органів черевної порожнини при розлитому перитоніті детально описані в багатьох роботах [185; 197; 213]. Встановлено, що при експериментальному перитоніті в тварин спостерігаються виражені порушення гемокінезу, які характеризуються інтенсивністю перекисного окислення ліпідів і активністю фосфоліпази  $A_2$  [47; 186; 302].

При перитоніті в організмі хворого розвиваються різні типи гіпоксії, різноманітність яких залежить від характеру і вираженості метаболічних порушень і особливості змін в системі гомеостазу, стадії захворювання і ступеня поширеності поражения очеревини. Однією з основних причин глибоких розладів гомеостазу при перитоніті є тканинна (клітинна) гіпоксія, обумовлена в значній мірі порушенням кисневотранспортної функції крові. Серйозні порушення газового складу крові у хворих перитонітом спостерігається в післяопераційному періоді [56; 152; 231; 232; 233; 234; 297; 298]. Показано, що окрім гемодинамічних зрушень, що приводять до змін транспорту кисню, часто при цьому погіршується і віддача кисню тканинам у зв'язку з підвищенням спорідненості гемоглобіну та кисню, яке залежить від величини рН, вмісту 2,3-дифосфогліцерата (2,3-ДФГ) і АТФ в еритроцитах [51; 299]. Літературні відомості про вміст АТФ і 2,3-ДФГ в еритроцитах у хворих з перитонітом суперечливі. Дослідженнями Тараненко Л.Д. і співавт. (1985) встановлено, що між змінами концентрації АТФ і 2,3-ДФГ в еритроцитах крові і ступенем вираженості гнійного перитоніту існує прямий кореляційний зв'язок. Одночасне зменшення вмісту АТФ і 2,3-ДФГ в еритроцитах є неблагоприємною прогностичною ознакою. Зміна вмісту 2,3-ДФГ [231; 232] в еритроцитах і погіршення віддачі кисню тканинам при перитоніті має неоднорідний характер.

Вивчення гемодинамічних параметрів у хворих даної категорії та експериментальні дослідження показали, що гіпердинамічна реакція кровообігу більш характерна для стадій розвитку перитоніту [253; 271; 286]. При гіпердинамічній фазі відмічаються діабетоподібні розлади метаболізму

вуглеводів з гіперглікемією і резистентністю до інсуліну, а також погіршення утилізації жирних кислот в якості альтернативного джерела енергії. В міру прогресування захворювання і виснаження функціональних резервів серцево-судинної системи гіпердинамічна фаза звичайно змінюється на гіподинамічну [201; 203].

Вивчення механізмів порушення транспорту кисню в дітей з гнійним перитонітом, дозволило відмітити, що розвиток гіпоксії пов'язаний зі зниженням рівня 2,3-ДФГ і інших фосфорорганічних сполук, що впливають на процес дисоціації кисню, порушенням капілярно-целюлярного транспорту кисню і тканинного дихання. Перитоніт, як правило, супроводжується метаболічним ацидозом і порушенням кислотно-основного стану, які обумовлюють розлади регуляції киснево-транспортної функції крові, що проявляються зсувом кривої дисоціації оксигемоглобіну, артеріальною і венозною гіпоксемією, зниженням кисневої ємкості крові і підвищенням рівня 2,3-ДФГ в еритроцитах [231; 232].

Наявність тканинної гіпоксії при перитоніті підтверджується дослідженнями газового складу артеріальної і венозної крові, змінами парціального тиску кисню, артеріо-венозної різниці по кисню і кисневої ємкості крові, динамікою змін ЕКГ, яка відображає не тільки глибину і ступінь важкості гіпоксії серця, але й в певній мірі гіпоксії всього організму [185; 186; 187; 204]. На основі вивчення стану тканинної гіпоксії і кінетики кисню на моделі септичного шоку при експериментальному перитоніті, деякими авторами [272; 273; 279; 280; 287; 288; 299] встановлено, що в термінальній фазі перитоніту відбувається значне зниження кардіального індексу і кисневого споживання.

Дослідження інтестинальної гемодинаміки у хворих з поширеними формами перитоніту виявили зниження тканинної оксигенації, що виражається в значному зменшенні доставки й утилізації кисню тканинами [274]. Вивчення кисневих потреб для кишки при експериментальному перитоніті дозволило деяким авторам виявити падіння рівня рН всередині її стінки. Зменшення



інтрамаскулярного показника рН кишки автори пов'язують із зниженням кровотоку. Стан оксигенації слизової оболонки кишки авторами вивчалось за допомогою тонометричної техніки [251; 252; 287; 288].

М. Ljungdahl, I. Rasmussen і співавт., вивчивши системну і печінкову геодинаміку, стан газообміну і кислотно-основної рівноваги в артеріальній, портальній, печінковій і периферичній венозній крові у хворих з поширеним перитонітом різної етіології, ускладненою поліорганною недостатністю, показали, що при адекватній тканинній перфузії і транспорті кисню, метаболічні порушення проходять на рівні внутрішньоклітинного метаболізму. Як показали їх роботи при покращенні мікроциркуляції, збільшується дефіцит основ у відповідь на збільшення вимивання кислих продуктів метаболізму із тканин [252; 279; 280; 286-288].

Виражені гемодинамічні порушення, що виникають при перитоніті, глибокі метаболічні зміни в організмі, неминуче приводять до розвитку тканинної гіпоксії різного ступеня вираженості, важкість якої залежить від стадії і поширеності процесу. З іншого боку, гіпоксія, що розвинулася, при відсутності адекватної і цілеспрямованої корекції газообміну веде до розвитку синдрому поліорганної недостатності, в клінічному прояві якого чільне місце займають серцево-судинна і дихальна недостатність, що підсилює в подальшому гіпоксемію [200; 202; 204]. Еволюція зв'язку між транспортом кисню, геодинамікою і метаболізмом при токсичній стадії перитоніту доведена дослідженнями різних авторів [54; 149; 203; 241].

Таким чином, в клінічному протіканні перитоніту розвивається своєрідне «порочне коло» або «синдром взаємного обтяження», який характеризується розвитком тканинної гіпоксії в гострій стадії патологічного процесу, що прогресує з розвитком синдромних (органних) порушень [61; 213; 93; 241; 93; 246].

Дослідження газового складу крові у хворих різних вікових груп з різноманітними формами перитоніту постійно виявляють той чи інший ступінь гіпоксемії внаслідок важкого порушення транспорту кисню і

газообміну [215; 234]. З іншого боку, гостра дихальна недостатність різного ступеня вираженості, що виникає більш ніж у 60 % хворих з гнійним перитонітом, сприяє розвитку артеріальної гіпоксемії [250]. При цьому особливо помітно знижується парціальний тиск кисню ( $P_a O_2$ ), рівень якого при токсичній фазі перитоніту досягає 70-80 мм. рт. ст. і нижче [200; 231]. Основними механізмами регуляції доставки тканинам кисню і його споживання ними є зміни інтенсивності екстракції кисню тканинами з крові і об'ємного переносу кисню кров'ю [201]. Встановлено, що у хворих з перитонітом спостерігається, як правило, артеріальна гіпоксемія, зниження рівня неорганічного фосфору, АТФ, рівня еритроцитів і споживання кисню тканинами. Артеріальна гіпоксемія, сприяючи зменшенню градієнту дифузії кисню з крові в тканини веде до погіршення їх кисневого забезпечення, обумовлює тим самим гіпоксичний компонент кисневої недостатності [115; 150].

Виражений ступінь артеріальної гіпоксемії частіше спостерігається у хворих старших вікових груп в стадії декомпенсації функції дихання, в основі якої лежить дискоординація вентиляції і перфузії легень, внаслідок змін реакційної здатності легеневих судин [115; 205]. На основі вивчення механізму вентиляційно-перфузійних розладів і ступеню вираженості порушення респіраторної функції легень в умовах ендотоксикозу при перитоніті виявлена пряма залежність між важкістю ендотоксикозу і ступенем гострої дихальної недостатності [205; 206]. Дослідження легеневого сурфактанту при перитоніті у хворих старших 60-ти років виявили прогресивне зниження активності його синтезу, що є фактором ризику виникнення бронхо-легеневих ускладнень з наступним розвитком дихальної недостатності [68; 205; 237].

Доведено, що між ступенем гіпоксії, вираженістю гемодинамічних і метаболічних порушень є пряма залежність. В.А. Аркатов і співавт. на основі вивчення інтегральних показників кисневого обміну у хворих похилого і старечого віку в різні фази перитоніту, встановили, що в термінальній стадії захворювання спостерігається поєднання всіх видів гіпоксії, які є наслідком

«порочного кола», обумовленого гемодинамічними порушеннями, гіповолемією, змінами киснево-транспортної функції крові, погіршенням утилізації кисню клітинами і важким ендотоксикозом. Розвиток гіповолемії при цьому приводить до зниження серцевого викиду і транспорту кисню, підсилення метаболічного алкалозу із зростанням надлишку основ, що в свою чергу сприяє зниженню ступеня утилізації кисню тканинами і прогресуванню гіпоксії [10; 31]. Виникнення тканинної гіпоксії при перитоніті обумовлене не тільки глибокими метаболічними порушеннями в системі гомеостазу, що викликані ендогенною інтоксикацією, але й іншими факторами, що прямо чи опосередковано впливають на стан зовнішнього дихання газообміну.

Перитоніт супроводжується різкою активацією обмінних процесів і зсувом їх в сторону катаболічних реакцій [32; 185] з одного боку, вираженою утилізацією кисню і порушенням тканинного (клітинного) дихання – з другого. Вивчення механізму регуляції кисневого обміну і параметрів метаболізму кисню при поширеному гнійному перитоніті показує, що утилізація кисню тканинами підвищується із збільшенням строків захворювання [71; 91].

В умовах розлитого перитоніту в результаті стимулювання катаболізмом енергетичного обміну і наростання гіпоксії, з'являється потреба підвищення доставки кисню до органів і тканин [251; 252]. На основі вивчення стану регіонарної гемодинаміки, дослідження газового складу крові і метаболізму у хворих з токсичною стадією гострого гнійного перитоніту, В.Т. Зайцев і співавт., і Г.А. Шифрін і співавт., вважають, що розлади транскапілярного обміну і кисневого режиму тканин є ранніми функціональними критеріями декомпенсації загального стану організму.

Спеціальними дослідженнями [66; 67; 184] встановлено, що в хворих з гострим гнійним перитонітом, особливо в токсичній і термінальній стадіях захворювання відмічається помітне порушення окисних ферментативних процесів, що проявляється зменшенням вільного кисню і зниженням коефіцієнта недоокислення. Дослідженнями Е.А. Попова доведено, що

загальна гіпоксія, яка розвивається при перитоніті внаслідок переважання анаеробного обміну веде до накопичення в крові великої кількості недоокислених продуктів метаболізму і різко змінює характер всіх видів обмінних процесів. На субклітинному і макромолекулярному рівні це, перш за все, веде до розладів в діяльності ферментних систем [167; 182; 183; 220]. З іншого боку, вивчення активності окисно-відновних ферментів в нейтрофільних лейкоцитах периферичної крові в умовах гіпоксії, що супроводжує важкі форми перитоніту, виявило, що у хворих з важкими формами запалення очеревини наявні значні зміни в тканинному метаболізмі, про що свідчить збільшення концентрації молочної кислоти, лужної фосфатази, пероксидази і т.п. [39; 55; 57; 225; 289; 290].

Необхідно відмітити, що протікання перитоніту, характер і особливості розвитку гнійних післяопераційних ускладнень визначаються не тільки важкістю основного патологічного процесу, адекватністю виконаного оперативного втручання і повнотою проведеного післяопераційного лікування. В більшості вони залежать і від характеру змін, які відбуваються в системі імунітету [5; 52; 208; 227]. В останні десятиріччя велика кількість досліджень були присвячені стану імунної системи і її ролі в патогенезі перитоніту.

В сучасній літературі є багато даних про поєднання хірургічної інфекції з вираженими змінами в імунній системі, які відносяться до розряду вторинних імунодефіцитних станів. Можливі причини імунних порушень у хворих з гнійною хірургічною патологією традиційно пов'язують з дією фактору операційного стресу, зміною метаболізму, дефіцитом харчування, наявністю у хворого вихідної імуноскопроментованості.

Вторинний імунодефіцит при поширеному перитоніті у 60-85 % хворих носить, як правило, зворотній характер. Разом з тим, у пацієнтів в яких передували порушення в системі протиінфекційного захисту, обумовлених як віковою інволюцією лімфоїдної тканини, так і супутньою патологією (цукровий діабет, злоякісні новоутвори, системні процеси з ураженням моноцитарно-макрофагальної системи або порушеннями обміну речовин,

хронічні, довгопротікаючі інфекційні процеси і т. д.), масивна бактеріальна токсемія, оперативні втручання, «ударний» характер антибактеріальної терапії, використання в післяопераційному періоді глюкокортикоїдів, цитостатиків, позиційні рентгенологічні обстеження сприяють розвитку суттєвих порушень в імунній системі з виникненням поліфункціональної недостатності її важливих органів і систем [207].

Комбінований індукований імунодефіцит у таких хворих має в своїй основі всі основні патологічні зміни в системі фагоцитозу, гуморальної і клітинної ланок імунної відповіді. В системі останньої ланки присутні поєднані патологічні зміни: загибель клітин (некроз, апоптоз), функціональна клітинна блокада (клітинних рецепторів і шляхів передачі сигналів); дисбаланс клітинних субпопуляцій – хелперів Th1/Th2, супресорів / цитотоксичних лімфоцитів, хелперів / ефекторів [52; 248].

Стан імунної системи при перитоніті можна охарактеризувати як злоякісну форму внутрішньоклітинного запалення. На фоні масивного пошкодження ендотелію формується міцна протизапальна реакція експресією анергії. Перш за все розвивається анергія моноцитів (експресія HLA-DR антигена менше 20 %). Виростає число активованих юних форм нейтрофілів з підвищенням експресії CD11b і зниженням експресії L-селектину. Однак їх здатність до адгезії, фагоцитозу і продукції активних форм кисню суттєво знижена. Підвищення проникливості судинного ендотелію веде до збільшення міграції лейкоцитів із судинного русла і пошкодженню ними тканинної інтерстиції (особливо в легенях), що сприяє в свою чергу розвитку поліорганної дисфункції. Різде підсилення процесів апоптозу лімфоїдних клітин відбувається на фоні тривалого персистування в системному кровотоці низьких концентрацій прозапальних цитокінів (TNF; IL-1, IL-6; IFN-гамма) і підсилення протизапальних реакцій (підвищення концентрації інтерлейкінів 4, 10, 13; антагоністу рецептора IL-1; рецептора до TNF-альфа). Анергія моноцитів і підсилення протизапальної активності ведуть до значного зниження процесів синтезу антитіл, особливо

імуноглобулінів класів М і G.

При перитоніті спостерігаються низькі показники адгезії (37-44 %) і фагоцитозу (ФІ 5 – 8 %) нейтрофілів, низький рівень імуноглобулінів: Ig G - нижче норми і особливо Ig M - в 1,5-3 рази нижче норми. Покращення стану хворого супроводжується підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів і концентрації імуноглобулінів. Експресія HLA-DR на моноцитах знижена, а CD 95 (маркер апоптозу) на лімфоцитах - підвищена. Позитивна динаміка в процесі лікування веде до відновлення нормальної експресії цих антигенів.

Новим маркером запалення, актуальним при перитоніті, можливо, стане тригерний рецептор, експресія якого спостерігається на мієлоїдних клітинах (TREM-1).

Підводячи підсумки розгляду патогенетичних аспектів перитоніту, необхідно відзначити, що наявні на сьогоднішній день дані свідчать про кореляційний зв'язок як між показниками, які безпосередньо відображають важкість ендотоксикозу, так і між показниками ендогенної інтоксикації і даними центральної гемодинаміки, транспорту і споживання кисню, клітинного і гуморального імунітету в ранньому післяопераційному періоді у хворих з розлитим гнійним перитонітом. Тому, для оптимальної оцінки тяжкості ендотоксикозу, на думку ряду авторів, необхідно визначати не тільки специфічні маркери ендотоксикозу, дані центральної гемодинаміки, транспорту і споживання кисню, але й показники клітинного і гуморального імунітету.

В цілому необхідно констатувати, що на сьогоднішній день загальноновизнаним є те, що основними механізмами розвитку поліорганної недостатності при поширеному перитоніті є:

- «цитокінова буря» і, як результат, феномен аутолізу, що розвивається внаслідок масивного викиду медіаторів в кров'яне русло;
- синдром гіперметаболізму, що супроводжується збільшенням швидкості обміну речовин в 1,5-2 рази і більше на фоні від'ємного азотистого балансу;

- мікроциркуляторний і пов'язаний з ним реперфузійний механізми;
- феномен проксимальної мікробної гіперколонізації і бактеріальної кишкової транслокації і, як наслідок, розвиток й прогресування поліорганної недостатності.

Потрібно відзначити, що важливим патогенетичним фактором прогресування поліорганної дисфункції є розвиток гіпоксії органів і тканин.

Частота виникнення, кількість уражених органів і систем, а також важкість клінічних проявів синдрому поліорганної недостатності, що виникає як функціонально морфологічний результат багатоконпонентних каскадів гіпоксичних розладів тканинного метаболізму при поширеному перитоніті безпосередньо залежить від неспецифічної резистентності організму, зокрема, і перш за все, резистентності до гіпоксії. Порушення роботи окисно-відновних систем тканинного дихання різних органів і систем при поширеному перитоніті можна корегувати різними лікувальними заходами.

## **1.2. Основні напрямки патогенетичної корекції і лікування синдрому поліорганної недостатності при гострому поширеному перитоніті**

Правильний вибір тактики лікування поширеного перитоніту багато в чому визначає прогноз лікування при цій патології [57; 61; 62; 119; 130]. Розробка хірургічних методів лікування не полегшує вирішення конкретних діагностичних і тактичних завдань біла ліжка хворого, по ходу яких повинен визначатися вибір одного з наступних способів лікування перитоніту: напівзакритий спосіб – традиційний, спосіб хірургічного лікування, що найчастіше використовується, полягає в лапаротомії, усуненні джерела перитоніту, санації і дрениванні черевної порожнини; напіввідкритий спосіб – етапні санаційні релапаротомії. Метод застосовується при високій бактеріальній контамінації черевної порожнини, неможливості по ходу однієї операції ліквідувати повністю джерело перитоніту чи фактори його

прогресування, при наявності синдрому поліорганної дисфункції; відкритий спосіб – лапаростомія, застосовується при обширних деструктивних змінах в черевній порожнині, кишкових норицях, при інфікованих панкреонекрозах.

При виборі хірургічної тактики в практиці часто виникають труднощі. Основними критеріями вибору служать: характер ексудату (в тому числі кількісні і якісні бактеріологічні дані), час розвитку перитоніту ступінь порушення функції основних систем органів. Прогностична і поточна оцінка тяжкості стану пацієнтів за допомогою шкал APACHE II и МІП [209; 213] має клінічне і наукове значення й рекомендовано Погоджувальною конференцією асоціацією пульмонологів і спеціалістів по інтенсивній терапії [90; 195; 196; 213].

Розглядаючи підходи до лікування хворих з синдромом поліорганної недостатності, відмітимо, що дослідження патогенезу і вивчення стадійності процесу дозволили розробити диференційовану інтенсивну терапію хворих з РДСД, яка включає респіраторну терапію, використання лазіксу в дозах, що сприяють транслокації позасудинної води з легень, а також весь комплекс інтенсивної терапії (антибактеріальна терапія, корекція порушень гомеостазу, оптимізація реологічних властивостей крові, гемодинаміки, енергетичних затрат, детоксикацію і інші) [18; 175; 176; 177; 290].

В останні роки в літературі з'явилися повідомлення про позитивний вплив гемофільтрації (ГФ) на патогенез РДСД [164; 165; 254; 255; 293; 295]. Природно допустити, що усунення надлишку рідини при ультрафільтрації може зменшити кількість позасудинної води в легенях і, таким чином, покращити газообмін [18]. Патогенетичні механізми ГФ при РДСД повзують з усуненням медіаторів, зменшенням інтерстеціального набряку і з імуномодуляцією.

Принципи лікування ГПНН на даний час достатньо повно сформульовані. Вони включають поєднання консервативних і хірургічних методів з обов'язковою профілактикою і лікуванням ускладнень з боку інших органів і систем. Безумовною умовою успішного лікування ГПНН є детоксикація по



основним середовищам організму (кров, лімфа, шлунково-кишковий тракт), що базуються на чітких критеріях вибору методу детоксикації залежно від клінічних, лабораторних і інструментальних даних [238; 259].

Питання застосування гемодіалізу (ГД) і ГФ при токсичній нефропатії викладені у відповідному розділі. Разом з тим, в останні роки розроблені і впроваджуються в клінічній практиці нові методи лікування токсичної гепатонефропатії. Серед них необхідно відмітити гемоперфузію через витяжку живих гепатоцитів [148; 158], а також регіонарну медикаментозну і холодову перфузію печінки і її перфузію оксигенованою кров'ю [24; 163; 169; 170].

Лікування ДВЗ-синдрому до теперішнього часу складало великі труднощі, а летальність досягає 30 – 50 % [194]. Попри зальноприйнятні заходи (внутрішньовенне введення гепарину, глюкокортикоїдів, налоксону, реополіглюкіну, інгібіторів протеаз та ін.) в останні роки з'явилися повідомлення про ефективність струминного переливання донорської плазми під «прикриттям» гепарину після попереднього плазмаферезу [96; 97; 100]. Разом з тим, внутрішньосудинна коагуляція крові залишається важливою проблемою сучасної медицини [103; 204]. Використання методів гравітаційної хірургії крові (плазмаферез, плазмацитоферез) відкриває нові можливості в корекції порушень коагуляційного потенціалу крові при перитоніті у фазі поліорганної недостатності.

В комплексі лікувальних заходів при токсичній енцефалопатії попри загальноприйнятні методи є повідомлення про ефективність застосування ГФ для купування набряку мозку [86; 98; 193; 199; 210; 263].

Дані літератури переконливо свідчать, що зміни газового складу крові і тканинна гіпоксія є однією з ведучих патогенетичних ланок метаболічних порушень, що виникають при перитоніті, і в більшості обумовлюють тяжкість клінічного протікання захворювання й визначають прогноз. Тому різні методи корекції оксигенації тканин в комплексному лікуванні перитоніту до теперішнього часу зберігають свою актуальність. Окрім фармакологічного впливу на метаболічні процеси в тканинах, в лікувальному

арсеналі широко використовуються такі немедикаментозні методи детоксикації організму і способи корекції газообміну, як екстракорпоральне ультрафіолетове опромінення аутокрові (ЕУФОК) [9; 102; 107; 110; 141; 153; 154; 217; 218; 221], екстракорпоральна оксигенація (ЕО) [1; 17; 67; 120; 134; 147], гіпербарична оксигенація (ГБО) [22; 23; 49; 37; 50; 154; 179], фотомодифікація аутокрові [180; 181; 224; 228; 229], внутрішньосудинне лазерне опромінення крові [3; 16; 105; 169; 224; 228], плазмаферез [43; 48; 276; 277].

Необхідно відзначити, що застосування нефармакологічних методів корекції гіпоксії і газообміну у хворих з перитонітом можливе тільки після радикальної хірургічної санації його джерела. Ефективність різних способів корекції оксигенації тканин доведена при ендотоксикозі будь-якого генезу, причому як при ізольованому застосуванні так і при використанні їх в поєднанні з іншими методами, в тому числі і детоксикаційною, сорбційною і антибактеріальною терапією [58; 59; 60; 107; 110; 278]. Дослідженнями С.В. Люосева і співавт., встановлено, що ЕО крові покращує центральну периферичну геодинаміку, а також дифузію газів, в результаті чого значно підвищується детоксикаційний ефект гемосорбції. Поєднане застосування ЕО крові і гемосорбції при перитоніті дозволило авторам знизити післяопераційну летальність більш ніж в два рази. За даними деяких авторів [120; 141; 147; 117; 118; 228; 261; 270; 282; 283], малопоточна мембранна оксигенація крові з гемофільтрацією є ефективним і порівняно дешевим методом інтенсивної детоксикаційної терапії в комплексі лікування хворих з хірургічним ендотоксикозом і патогенетично обґрунтованим методом корекції порушень киснево-транспортної функції крові при респіраторному дистрес-синдромі дорослих у хворих з гнійним перитонітом.

Успішне застосування оксигенації в комбінації з гемосорбцією знайшло відображення в роботах А.В. Ватазіна і співавт., С.Г. Конюховой і співав. і В.Г.Рябцева і співавт. Обґрунтованість поєданого застосування вказаних методів продиктована тим, що активоване вугілля, яке використовують при гемосорбції, активно поглинає кисень з крові, в

результаті чого наростають явища гіпоксії. В дослідженнях А.А. Киричука и В.И. Гроховского доведено позитивний вплив ГБО в комбінації з антибактеріальними препаратами, що пояснюється підвищенням терапевтичних концентрацій антибіотиків у вогнищі патологічного процесу. Працями Абдуллаева Е.Г. і співавт., встановлена перевага плазмаферезу в поєднанні з ЕО крові перед іншими методами детоксикації крові у хворих з перитонітом. Клінічний досвід ряду авторів [99; 178; 139; 178; 229; 189; 285] свідчить про ефективність використання низькочастотного ультразвуку і внутрішньосудинного лазерного опромінення крові в комплексному лікуванні хворих з гнійним перитонітом. За даними Б.Р. Бабаджанова і співавт., комбіноване застосування лазарів сприяє зниженню післяопераційних гнійно-септичних ускладнень в даній категорії хворих.

В останні роки в літературі з'явилися численні публікації про ефективність клінічного застосування озону, є відомості про лікувальний ефект озонотерапії в поєднанні з ентеральним харчуванням у хворих з перитонітом [192; 292; 294]. Позитивна лікувальна дія перерахованих методів на гомеостаз у хворих з перитонітом пояснюється перш за все зниженням рівня катаболічних реакцій і покращенням утилізації азоту і електrolітів.

У зв'язку з тим, що інгаляційні і позалегенові методи оксигенотерапії не можуть в повній мірі усунути важкі форми гіпоксії, які супроводжують перитоніт, в клінічній практиці все ширше застосовується ГБО, особливо при перитонітах, викликаних неклостридіальною анаеробною мікрофлорою. Механізми дії ГБО при перитоніті на організм різноманітні і зачіпають практично всі ланки його патогенезу, які пов'язані з усуненням чи зменшенням практично всіх видів гіпоксії, ліквідацією метаболічних розладів і тканинного ацидозу, покращенням процесів клітинного дихання і окисно-відновних процесів, нормалізацією кислотно-основного стану, активацією функціонального стану формених елементів крові і дихальних ферментів, підвищенням окисного фосфорилування в печінці і збільшенням частки аеробного гліколізу [53; 198; 136; 247; 262; 300].

Дослідженнями Н.Ю. Белокурова і співав., встановлено, що у хворих з токсичною термінальною стадією перитоніту під впливом ГБО відбуваються зміни показників симпатико-адреналової системи крові і екскреції катехоламінів, які характеризуються зниженнями загального пулу адреналіну і норадреналіну, збільшенням їх екскреції з сечею і нормалізацією біосинтезу попередників. За даними авторів комплексне застосування ГБО в поєднанні екстракорпоральними методами детоксикації (гемодіаліз, гемосорбція) за індивідуально адаптованою програмою виявляє імуностимулюючу дію і сприяє дезактивації проміжних продуктів перекисного окислення ліпідів.

В клінічних спостереженнях С.Н. Орлова і Н.В. Шаповалової і співавт., встановлено, що при ендотоксичному шоці, викликаному гнійним перитонітом, включення в комплекс реанімаційних заходів регіонального допоміжного кровообігу з ЕО разом із операцією обмінного заміщення крові з наступною ГБО, благоприємно змінює режим спланхнічної геодинаміки – усуває портальну гіпертензію і депонування крові в портальному басейні, активує мезентеріальний і загальний печінковий кровотік й покращує кисневий запас органів черевної порожнини. Є також відомості про позитивний вплив ГБО на ефективність парентерального харчування у хворих даної категорії [87; 111; 116; 137; 126]. За рахунок повного насичення гемоглобіну і значного збільшення розчинного в крові кисню, ГБО здатна купувати всі типи гіпоксії, що розвиваються при перитоніті [93; 138].

Більшість авторів [68; 88; 106; 110; 112; 153; 221; 222; 264] вважають, що ЕУФОК в комплексному лікуванні хворих з перитонітом покращує показники кислотно-основного стану (зменшує метаболічний ацидоз, знижує артеріо-венозний градієнт, збільшує кисневу ємність крові, парціальний тиск крові і насичення гемоглобіну киснем) та корегує основні гемодинамічні показники (сприяє підвищенню разової і хвилинної працездатності серця).

Ефективність фільтраційного обмінного плазмаферезу при розлитому гнійному перитоніті, особливо при респіраторному дистрес-синдромі дорослих, описана також у працях Л.А. Эндера і співавт. Автори вважають,

включення вказаного методу в комплекс лікувальних заходів при термінальній фазі перитоніту веде до зниження важкості ендотоксикозу, корекції грубих метаболічних порушень, покращенню центральної і печінкової гемодинаміки, мікроциркуляції і реологічних властивостей крові й відновленню моторики кишки. В результаті застосування плазмаферезу авторам вдалося знизити післяопераційну летальність до 25 %.

Клініко-мікробіологічний аналіз результатів лікування 198 хворих на перитоніт, який був проведений І.Н. Зимоном і співав., показує ефективність застосування інтраортальної трансфузії оксигенованої крові в комплексній терапії неклотсридального анаеробного перитоніту у 104 із них. За даними авторів внутрішньоортальне переливання оксигенованої крові, що виявляє багатогранну дію локального і загального характеру, покращує кисневий режим тканин, сприяє покращенню реологічних властивостей крові і мікроциркуляції у вогнищі ураження і підвищенню чутливості мікроорганізмів до антибіотиків.

На даний момент проведено і надалі ведеться велика кількість клінічних досліджень по застосуванню імунотерапії при важких інфекціях, зокрема при перитоніті. Доведеною є ефективність препаратів збагаченого імуноглобуліну людини нормального [IgG + IgA + IgM] для внутрішньовенного введення (Пентаглобін) і дротрекогіна альфа активованого (Зигрис).

Імунотерапія в тій чи іншій мірі може сприяти вирішенню таких проблем:

- усунення збудників інфекції і їх токсичних продуктів. Таким чином, суттєво знижується роль інфекційного агента у підтриманні системної запальної реакції;
- зменшення проявів системної запальної реакції, що викликана перитонітом, для попередження порушень гемодинаміки і функціонування органів;
- регуляція вивільнення про- і протизапальних медіаторів (цитокінів, комплементу та ін.) і їх вплив на активацію клітин.

Перспективними виявляються подальші дослідження по розробці ентеральних харчових сумішей, що засвоюються в ранні строки після операції з приводу поширеного перитоніту. Надходження щадних і збалансованих харчових субстратів служить адекватним подразником травної системи, який сприяє пришвидшенню відновлення її функціональних можливостей.

Невичерпні можливості екстракорпоральної детоксикації і гемокорекції. Найбільш перспективною є розробка методів, що поєднують операції плазмаферезу з цілеспрямованою доставкою у вогнище інфекції антибіотиків, фіксованих на поліморфно-ядерних лейкоцитах.

Таким чином, вирішення проблем хірургії важких форм перитоніту в певній мірі поєднано із впровадженням нових медичних технологій і розробкою конкретних, диференційованих клінічних показів до їх застосування. Оскільки ендотоксикоз і тканинна гіпоксія є однією із постійних патогенетичних ланок метаболічних порушень в системі гомеостазу у хворих з гнійним перитонітом, пошук шляхів корекції вказаних змін є досить актуальним. З іншого боку ургентний характер оперативних втручань, які виконуються при перитоніті будь-якого генезу, вимагає від практичного хірурга використання більш доступного, відносно простого і малотравматичного, але й ефективного методу корекції гіпоксії і детоксикації організму. А більшість існуючих методів лікування ендотоксикозу у хворих з перитонітом потребує наявності відповідної апаратури, сорбентів і т.п., що, нажаль, не реально в кожному хірургічному стаціонарі через дороговизну. Все це диктує необхідність продовження пошуку більш досконаlih, надійних і економічно вигідних нефармакологічних пристосувань для адекватної корекції гіпоксії і ендотоксикозу у хворих з гнійним перитонітом, поряд із збереженням прихильності до часто вживаних немедикаментозних засобів корекції газообміну і гіпоксемічних розладів, ефективність яких випробувана часом та доведена достатньо великою кількістю клінічних спостережень різних хірургічних шкіл і наукових напрямків при такому

важкому захворюванні яким є перитоніт.

Як бачимо, в літературі є достатня кількість повідомлень, присвячених питанням хірургічного лікування гнійного перитоніту, включаючи широку лапаротомію, санацію первинного вогнища, інтубацію кишки, санацію і дренування черевної порожнини. Проте проблема корекції ентеральної недостатності залишається невирішеною. На сьогоднішній день актуальними є питання удосконалення як самого методу інтубації, зокрема зменшення травматизації кишки під час проведення зонду, зниження кількості ускладнень, обумовлених надходженням зонда в найбільш важкої категорії хворих, так і медикаментозної корекції ентеральної недостатності, в тому числі відновлення нутритивної, моторної, секреторної та імунної функцій кишки. Необхідним також є удосконалення існуючих і пошук нових методів блокування системної запальної реакції елімінації токсичних метаболітів і розробка комплексу лікувальних заходів.

Все вищесказане обумовлює також необхідність вивчення високоспецифічних маркерів тканинного пошкодження органів і систем й розробки діагностичних і лікувальних алгоритмів синдрому поліорганної недостатності при гострому поширеному перитоніті.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних працях [25; 26; 27; 69; 70].

## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛІНІЧНОГО МАТЕРІАЛУ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до мети роботи та поставлених завдань робота складається з експериментальної та клінічної частин. Експериментальні дослідження виконано в два етапи на базі віварію Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

#### **2.1. Характеристика клінічних груп з гострим поширеним перитонітом**

З метою визначення клінічної ефективності запропонованого нами комплексу лікувальних заходів для корекції проявів синдрому ентеральної недостатності при перитоніті були проаналізовані результати лікування 123 хворих з гострим поширеним перитонітом за період з 2000 по 2007 роки, які знаходилися на обстеженні і лікуванні у клініці хірургії ФПО Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського на базі Тернопільської міської комунальної лікарні № 2. Усі пацієнти були розділені на дві групи.

В контрольну групу увійшли 64 пацієнти, які лікувалися у 2000–2003 роках, в основну групу – 59 пацієнтів, які лікувалися у 2004–2007 роках.

Оперативні втручання проводили за загальноприйнятими принципами лікування гострого поширеного перитоніту. В післяопераційному періоді всім хворим проводили комплексну інтенсивну інфузійно-трансфузійну, детоксикаційну терапію, що відповідає загальноприйнятим на сьогоднішній день стандартам лікування гострого поширеного перитоніту. У пацієнтів другої групи лікування доповнювали комплексом розроблених нами лікувально-профілактичних заходів, направлених на корекцію поліорганної дисфункції та ентеральної недостатності.



Розподіл обстежених пацієнтів на гострий поширений перитоніт за статтю та віком відображено у табл. 2.1. Серед усіх хворих чоловіків було 88 (71,5 %), жінок 35 (28,5 %). Вік пацієнтів коливався від 16 до 80 років і, в середньому, складав  $(48,8 \pm 18,7)$  років. При чому, осіб літнього та старечого віку було 31,7 %.

Таблиця 2.1

### Віковий склад обстежених хворих на ГПП

Вікова група	I група		II група		Разом			
	ч	ж	ч	ж	ч	%	ж	%
до 20 рр.	2	-	3	-	5	4,1	-	-
20-29 рр.	7	-	9	2	16	13,0	2	1,6
30-39 рр.	9	2	8	1	17	13,8	3	2,4
40-49 рр.	11	6	4	2	15	12,2	8	6,5
50-59 рр.	7	1	7	3	14	11,4	4	3,3
60-74 рр.	8	5	7	2	15	12,2	10	8,1
75-80 рр.	3	3	3	8	6	4,9	8	6,5
Всього	47	17	41	18	88	71,5	35	28,5

Пізня госпіталізація відмічена у 44 хворих (35,8 %), при чому 15 з них (12,2 %) поступило в термін більше ніж 48 годин з моменту початку захворювання (табл. 2.2). Незважаючи на виражений больовий синдром при гострому поширеному перитоніті в термін до 6 годин з моменту захворювання поступило лише 25 хворих, що склало 20,3 %.

Таблиця 2.2

### Тривалість захворювання до моменту поступлення в стаціонар у хворих на гострий поширений перитоніт

Час поступлення з моменту захворювання	I група		II група		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
до 6 годин	14	21,9	11	18,6	25	20,3
6 – 24 годин	28	43,8	26	44,1	54	43,9
24 – 48 годин	15	23,4	14	23,7	29	23,6
48 і більше годин	7	10,9	8	13,6	15	12,2
Всього	64	100,0	59	100,0	123	100,0

Для діагностики гострого поширеного перитоніту, крім клінічного обстеження хворого, який включав збір скарг, анамнезу та об'єктивного обстеження, широко використовували в останні п'ять років і ультразвукове дослідження.

Причиною ГПП у 35 хворих були проривні гастродуоденальні виразки, що склали 28,5 %, у 24 (19,5 %) – гострий апендицит, травматичні пошкодження порожнистих органів черевної порожнини – 9 (7,3 %), перфорація пухлини товстої кишки – 12 (9,8 %), гострий холецистит – 12 (9,8 %), гостра кишкова непрохідність – 12 (9,8 %), післяопераційний перитоніт – 5 (4,1 %), абсцеси, які самовільно розкрилися в черевну порожнину 14(11,4 %) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

### Етіологічні чинники ГПП

Нозологічна форма	Контрольна група		Основна група		Разом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перфорація гастродуоденальних виразок	19	29,7	16	27,1	35	28,5
Гострий апендицит	11	17,2	13	22,0	24	19,5
Травматичні пошкодження порожнистих органів черевної порожнини	5	7,8	4	6,8	9	7,3
Перфорація товстої кишки на ґрунті пухлини, хвороби Крона	5	7,8	7	11,9	12	9,8
Гострий холецистит	6	9,4	6	10,2	12	9,8
Гостра кишкова непрохідність	6	9,4	6	10,2	12	9,8
ГПП як наслідок післяопераційних ускладнень (неспроможність швів, некрозу стінки кишки)	3	4,7	2	3,4	5	4,1
Абсцеси, які самовільно розкрилися в черевну порожнину	9	14,1	5	8,5	14	11,4
Всього	64	100,0	59	100,0	123	100,0

При порівнянні структури причин ГПП у пацієнтів обох груп виявлено, що частота перфорації пухлини товстої кишки у основній групі на 4,1 % більша ніж у контрольній, натомість частота гострого деструктивного холециститу, як причини ГПП, у контрольній групі на

3,9 % перевищувала відповідний показник у основній групі. Частота інших нозологій у обох групах суттєво не відрізнялась.

Хворі з різним по характеру ексудату гострим поширеним перитонітом наведені у табл. 2.4.

Таблиця 2.4

### Характер перитоніту у хворих на ГПП

Характер перитоніту	Контрольна група (n=64)		Основна група (n=59)		Разом (n=123)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Серозний	19	29,7	16	27,1	35	28,5
Серозно-геморагічний	2	3,1	1	1,7	3	2,4
Серозно-фібринозний	14	21,8	20	33,9	34	27,6
Серозно-гнійний	3	4,7	2	3,4	5	4,1
Фібринозний	1	1,6	3	5,1	4	3,3
Фібринозно-гнійний	12	18,7	4	6,8	16	13,0
Гнійний	11	17,2	10	16,9	21	17,1
Жовчний	1	1,6	2	3,4	3	2,4
Геморагічний	1	1,6	1	1,7	2	1,6
Всього	64	100	59	100	123	100

Найвищий відсоток в контрольній групі склали хворі із поширеним серозним перитонітом – 19 пацієнтів (29,7 %), тоді як в основній групі цей показник склав – 16 пацієнтів – 27,1 %. В основній же групі – 20 хворих з гострим поширеним серозно-фібринозним перитонітом (33,9 %), контрольній групі цих пацієнтів – 14 (21,8 %). Пацієнтів із фібринозно-гнійним перитонітом 12 в першій групі, а в другій – 4, що склало відповідно 18,7 % і 6,8 %. Поширений гнійний перитоніт в основній групі і контрольній був приблизно однаковим і склав відповідно 16,9 % і 17,2 %. Значно менший відсоток належить серозно-геморагічному поширеному перитоніту в першій та другій групах – 3,1 % і 1,7 %, на жовчний і геморагічний поширений перитоніт в контрольній групі припадає по 1,6 %, тоді як в основній групі відповідно – 3,4 % і 1,7 %.

Розподіл хворих по стадіях перитоніту наведено в табл. 2.5. По класифікації Симоняна К.С. (1976 р.) в основній групі у 16 хворих

діагностовано реактивну фазу перитоніту (27,1 %), у 32 – токсична (54,2 %), у 11 – термінальна (18,6 %). В контрольній групі кількість хворих розподілилась наступним чином: реактивна фаза у 21 (32,8 %), токсична – у 30 (46,9 %), термінальна – у 13 (20,3 %).

Таблиця 2.5

### Стадії перитоніту у хворих контрольної і основної клінічних груп

Фази перитоніту	Контрольна група		Основна група	
	Абс.	%	Абс.	%
Реактивна	21	32,8	16	27,1
Токсична	30	46,9	32	54,2
Термінальна	13	20,3	11	18,6
Всього	64	100	59	100

Стадію СЕН у обстежених хворих визначали за класифікацією запропонованою Саєнком В.Ф. і співавт. (2001). Згідно цієї класифікації у обстежених нами хворих на момент поступлення діагностовано СЕН в стадії компенсації у 25,2 %, субкомпенсації – 31,7 % та декомпенсації – 43,1 % (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

### Стадія СЕН на момент поступлення у хворих на гострий поширений перитоніт

Стадія СЕН	Контрольна група		Основна група		Разом	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	19	29,7	12	20,3	31	25,2
II	18	28,1	21	35,6	39	31,7
III	27	42,2	26	44,1	53	43,1
Всього	64	100	59	100	123	100

СЕН в стадії компенсації діагностовано у 29,7 % пацієнтів контрольної групи та у 20,3 % – основної групи. Серед пацієнтів контрольної групи СЕН в стадії декомпенсації діагностовано у 42,2 %, що на 14,1 % більше ніж пацієнтів з СЕН в стадії субкомпенсації. В основній групі СЕН в стадії декомпенсації було 44,1 %, що на 1,9 % більше ніж у контрольній групі. Стадію субкомпенсації СЕН в основній групі діагностували у 35,6 %.

Висока частота супутньої патології (табл. 2.7) у обох групах хворих обумовлена значною часткою пацієнтів літнього та старечого віку, які складають 31,7 % від загальної кількості пацієнтів.

Таблиця 2.7

### Супутня патологія у хворих на гострий поширений перитоніт

Супутня патологія	Контрольна група (n=64)		Основна група (n=59)		Разом (n=123)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ІХС, кардіосклероз	21	32,8	21	35,6	42	34,1
ІХС. Стенокардія напруги	4	6,3	4	6,8	8	6,5
Постінфарктний кардіосклероз	1	1,6	1	1,7	2	1,6
Залишкові явища після перенесеного інсульту	1	1,6	1	1,7	2	1,6
Аритмія	9	14,1	4	6,8	13	10,6
Артеріальна гіпертензія	16	25,0	12	20,3	28	22,8
Хр. неспециф. захв. легень	20	31,3	22	37,3	42	34,1
Ожиріння	5	7,8	3	5,1	8	6,5
Цукровий діабет	2	3,1	1	1,7	3	2,4
Інші	12	18,8	12	20,3	24	19,5
Всього	91	142,2	81	137,3	172	139,8

У похилому і старечому віці поліморбідність являється тим чинником, який безпосередньо впливає на результати лікування при гострому поширеному перитоніті. Зв'язок поліморбідності з важкістю поліорганної дисфункції та СЕН вважається, як синдром взаємного обтяження. Як видно з таблиці, найчастіше у досліджуваних групах зустрічалися серцево-судинні захворювання, хронічні неспецифічні захворювання дихальної системи, що значно збільшувало операційно-анестезіологічний ризик і вимагало адекватної корекції в процесі проведення передопераційної підготовки та в післяопераційному періоді.

Усіх хворих прооперовано. Характер оперативних втручань у хворих на гострий поширений перитоніт наведено у табл. 2.8.

Оперативні втручання у хворих з гострим поширеним перитонітом проводили за загальноприйнятими на сьогоднішній день канонами хірургії:

ліквідація джерела перитоніту, лаваж черевної порожнини розчином антисептика в об'ємі не менше 6-ти літрів та адекватне дренивання черевної порожнини з чотирьох точок.

Таблиця 2.8

### Типи оперативних втручань у хворих з ГПП

Тип оперативного втручання	Контрольна група (n=64)		Основна група (n=59)		Разом (n=123)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лаваж, дренивання черевної порожнини	64	100,0	59	100,0	123	100,0
Програмована лапаростомія	4	6,3	3	5,1	7	5,7
НП	12	18,8	15	25,4	27	22,0
Вшивання виразки шлунка і ДПК	5	7,8	5	8,5	10	8,1
Вшивання травматичного розриву порожнистих органів	4	6,3	2	3,4	6	4,9
Висічення виразки, пілородуоденопластика	14	21,9	11	18,6	25	20,3
Холецистектомія	6	9,4	6	10,2	12	9,8
Апендектомія	11	17,2	13	22,0	24	19,5
Правобічна геміколектомія	2	3,1	5	8,5	7	5,7
Операція Гартмана	3	4,7	2	3,4	5	4,1
Резекція тонкої кишки	6	9,4	6	10,2	12	9,8
Ентеро-ентероанастомоз	1	1,6	3	5,1	4	3,3
Ентеростомія	5	7,8	3	5,1	8	6,5
Аднексектомія	4	6,3	2	3,4	6	4,9
Дренивання абсцесу	5	7,8	3	5,1	8	6,5

Прооперовано всіх пацієнтів (100 %). У 5,7 % хворих операції закінчувались накладанням програмованої лапаростоми, при чому в основній групі це становило – 6,3 % (4 пацієнти), а в контрольній – 5,1 % (3 пацієнти).

З метою хірургічної корекції СЕН нами виконувалася назогастроінтестинальна інтубація або одномоментна декомпресія кишки. НП виконана у 22,0 % хворих: 12 хворих з ГПП в першій групі і 15 – в другій. Одномоментна декомпресія кишки виконана у 24 пацієнтів.

Найвищий відсоток серед патологій, наслідком яких був гострий поширений перитоніт належить перфоративним гастродуоденальним

виразкам. У пацієнтів з даною патологією для ліквідації джерела перитоніту виконували два типи операційних втручань: висічення виразки, пілородуоденопластика (в контрольній групі – 21,9 % хворих, у основній групі – 18,6 % хворих) і вшивання перфоративної виразки (в контрольній групі – 7,8 % хворих, у основній групі – 8,5 % хворих).

Другою за частотою були оперативні втручання з приводу ГПП, причиною якого був деструктивний апендицит в основній групі склало – 13 пацієнтів (22,0 %), тоді як в контрольній – 17,2 % (11 пацієнтів).

Відсоток пацієнтів прооперованих з приводу ГПП, причиною якого був деструктивний холецистит в першій групі склав 9,4 %, в другій – 10,2 %.

Такий же відсоток належить прооперованим хворим, яким проведено резекцію тонкої кишки у хворих з ГПП та некрозом тонкої кишки внаслідок гострої странгуляційної непрохідності і сегментарного тромбозу. У 8 хворих (5 у контрольній і 3 у основній) операцію завершено виведенням ентеростоми, у інших (1 у контрольній і 3 у основній) – відновлено цілісність травного тракту.

У хворих з ГПП на ґрунті перфорації товстої кишки операцію Гартмана виконано 3 хворим контрольної групи (4,7 %) і 2 хворим (3,4 %) основної групи. У інших (2 у контрольній і 5 у основній групі) виконано правобічну геміколектомію.

Дренування гнійних абсцесів, які самостійно розкрилися в черевну порожнину і призвели до гострого поширеного перитоніту виконано 5 пацієнтам першої і 3 – другої групи, що відповідно склало – 7,8 % та 5,1 %. Аднексектомія проведена 6,3 % хворих контрольної, а в основній групі цей показник становив майже у два рази менше – 3,4 %.

Як видно з наведеного матеріалу про клінічну характеристику хворих, обидві групи пацієнтів співставимі за розподілом по статі, віку, тривалістю захворювання до моменту поступлення, стадією поширеного перитоніту, супутньою патологією, що дозволяє провести порівняльну оцінку результатів лікування пацієнтів обох груп при різних стадіях СЕН в залежності від

вибору способу лікування СЕН.

Аналізуючи летальність хворих при гострому поширеному перитоніті в період виконання роботи, відмічено наступне: в контрольній групі – 9 померших хворих (14,1 %), патологоанатомічне заключення було наступне:

- перфоративна виразка ДПК, гострий поширений фібринозний перитоніт, термінальна стадія, ендотоксичний шок, поліорганна недостатність;
- блюдеподібний рак пілоричного відділу шлунка, перфорація пухлини, поширений фібринозно-гнійний перитоніт, ендотоксичний шок;
- гострий деструктивний апендицит, причина смерті – хронічна легенево-серцева недостатність, хронічне легеневе серце, посттуберкульозний пневмосклероз;
- травматичний розрив тонкої кишки, розлитий фібринозно-гнійний перитоніт, термінальна стадія, дистрофія внутрішніх органів;
- хвороба Крона, перфорація тонкої кишки, розлитий серозно-гнійний перитоніт, поліорганна недостатність;
- перфоративна виразка ДПК, причина смерті – геморагічний васкуліт, генералізована форма, ДВЗ-синдром, шлунково-кишкова кровотеча, поліорганна недостатність;
- гнійний передній пельвіоректальний парапроктит, який розкрився в пряму кишку і черевну порожнину, некроз передньої стінки прямої кишки, перфорація гострої виразки пілородуоденальної зони, поширений фібринозно-гнійний перитоніт, серцево-судинна недостатність, ІХС. Атеросклеротичний кардіосклероз;
- закрыта травма живота, травматичний розрив ДПК, розлитий фібринозний перитоніт, термінальна стадія, ендотоксичний шок;
- виразка-рак тіла шлунка, поширений серозний перитоніт, ракова інтоксикація.

В основній групі померло 5 хворих з гострим поширеним перитонітом, що в свою чергу склало – 8,5 %. Причиною смерті за даними патологоанатомічного дослідження були:



- перфоративна виразка ДПК, поширений серозний перитоніт, гостра серцево-судинна недостатність, ІХС. Атеросклеротичний кардіосклероз;
- перфоративна виразка-рак шлунку, поширений серозно-фібринозний перитоніт, поліорганна недостатність;
- хвороба Крона з перфорацією тонкої кишки, поширений гнійно-фібринозний перитоніт, термінальна стадія, ендотоксичний шок;
- гостра тонкокишкова непрохідність на ґрунті защемленої грижі затульного отвору, стадія декомпенсації, поширений серозний перитоніт, ендотоксичний шок; мезентеріальний тромбоз.

Всі хворі померли в термінальній стадії перитоніту, з вираженими явищами поліорганної недостатності.

## **2.2. Методи дослідження в експерименті**

Експериментальна частина роботи виконана на 40 щурах лінії Вістар масою 180–200 грам. Тварин утримували в віварії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Догляд за тваринами і всі маніпуляції проводили в відповідності з положеннями «Європейської конвенції про захист тварин в експериментальних і інших наукових цілях» (Страсбург, 1985).

Хірургічні маніпуляції проводили під загальним знечуленням в асептичних умовах. Для наркозу використовували 5 % кетамін 0,2 мл внутрішньоочеревинно. Додатково для аналгезії використовували 0,5 мл 50 % розчину анальгіну.

Розподіл тварин на групи здійснювали методом рандомізації. Було виділено 3 групи: I – інтактні (n=10), II група – тварини, яким моделювали перитоніт (n=15), III група – тварини з перитонітом, яким внутрішньоочеревинно вводили антиоксидант емоксипін 1 раз на добу в дозі 10 мг/кг (n=15).

Експериментально модель перитоніту моделювали на щурах лінії

Вістар з допомогою розробленого нами методу (Деклараційний патент України на корисну модель № 4593), суть якого полягає в наступному.

У експериментальній тварини (білого щура) в умовах загального знеболювання виконували серединну лапаротомію з дотриманням правил асептики й антисептики, мобілізували дистальний відділ товстої кишки і виконавши перфорацію у вигляді ромбовидного або квадратного отвору 2x2 – 4x4 мм, додатково внутрішньошлунково вводили 0,5 % водний розчин натрію нітрату в дозі 1 мл/кг маси тіла тварини.

Забій тварин II і III групи здійснювали через 6, 12, 24 і 36 годин після початку експерименту, після чого проводили взяття біологічного матеріалу. Тварин I (контрольної) групи виводили з експерименту відразу. Відповідно до завдань роботи у тварин обох груп для морфологічного дослідження забирали стінку тонкої кишки на відстані 10 см від ілеоцекального кута, для морфологічного дослідження забирали шматочки печінки, легені, нирки, міокард лівого шлуночка. Для гістологічного дослідження шматочки органів фіксували в 12 % нейтральному розчині формаліну протягом 3 діб з двократною заміною фіксуючого розчину. Потім препарати зневоднювали у спиртах наростаючої концентрації (30°, 50°, 70°, 80°, 90°, абсолютний спирт) і заключали в парафін. Зрізи товщиною 7-10 мкм депарафінізували, забарвлювали гематоксиліном-еозином за загальноприйнятою методикою.

В ці терміни проводили біохімічне дослідження – оцінювали стан процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) за концентрацією дієнових кон'югат (ДК) за Волчегорским І.А. і співавт., 1989; ТБК-активних продуктів за Андрєєвою Л.І. і співавт., 1988. Стан антиоксидантної системи вивчали за допомогою оцінки активності ферментів супероксиддесмутази (СОД) за Чевари С. і співавт., 1985; каталази (КТ) за Королук М.А. і співавт., 1988; глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (Г-6-ФДГ) за Beutler E., 1975, глутатіонпероксидази (ГП) і глутатіонредуктази (ГР) за Кругликовою Г.О. і співавт., 1976, методика визначення яких описана нижче.

### 2.3. Клініко-лабораторні та статистичні методи дослідження

Спочатку для оцінки ролі окремих ланок патогенезу ентеральної недостатності при гострому поширеному перитоніті поряд з традиційними клініко-лабораторними показниками (оцінка загального стану хворого та стану життєво важливих органів й систем; визначення кількості та характеру виділень по назоінтестинальному та назогастральному зондах, тривалість їх функціонування, час відновлення активної перистальтики кишки, самостійного відходження газів та випорожнень; стан післяопераційної рани; кількість та характер виділень по дренажах, термін їх функціонування; місцеві та загальні післяопераційні ускладнення, а також загальноприйняті лабораторні методи обстеження) аналізували:

- рівень у сироватці крові маркерів активності некротичних процесів в кишці – intestine fatty acids binding proteins I-FABP – це внутрішньоклітинні протеїни з відносною молекулярною масою біля 15 000 зв'язані жирними кислотами, яким властива висока ступінь тканинної специфічності з виключною локалізацією в епітеліальних клітинах тонкої кишки. Відповідно визначали рівень маркерів пошкодження печінки – liver fatty acids binding proteins L-FABP та серця hart fatty acids binding proteins H-FABP. Дослідження рівня даних показників проводили до операції, через 1, 3, 5 і 7 добу після операції;

- дані мікробіологічного моніторингу – 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 інтоксикації і вільнорадикального окислення (МДА, ДК, альфа-2-макроглобулін, молекули середньої маси) - через 6 години, 1 і 3 добу після операції;

- активність ферментів антиоксидантної системи – супероксид-дисмутази, каталази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, глутатіонпероксидази і

глутатіонредуктази – через 6 годин, 1 і 3 доби після операції.

На наступному етапі проводили вивчення клінічної ефективності проведеного лікування, для чого й оцінювали важкість поліорганної дисфункції при різних підходах до лікування перитоніту. Вираховували по запропонованій у 1995 році шкалі Bernard G.R. та співавт. загальний рівень поліорганної недостатності, яка передбачає оцінку порушення функціонування серцево-судинної, дихальної, видільної систем, печінки і центральної нервової системи та коагуляційного гомеостазу за кількістю тромбоцитів у периферичній крові в балах від 0 до 4 (табл. 2.9).

Таблиця 2.9

**Поліорганна недостатність у хворих з ГПП за модифікованою шкалою Bernard G.R.**

Шкала	0- норма	1 - компенсована недостатність	2 – субкомпенсована недостатність	3 – декомпенсована недостатність	4 – неспроможність
Серцево-судинна с-ма	Ps<100 за хв. АТ>90 мм рт. ст.	Ps 100-110 за хв. АТ<90 мм рт. ст. + в/в колоїди	Ps 110-120 за хв. АТ<90 мм рт. ст. + вазопресори	АТ<90 мм рт. ст., не реагує на вазопресори, або на ЕКГ-вогн. зміни	pH<7,2
Дихальна с-ма	ЧД до 20 за хв.	20-25	25-35	ГРДС	Важкий ГРДС
ЦНС	Шкала Глазго–15 б.	13 -14	10 - 12	9 - 6	5 і менше
Печінка	АСТ/АЛТ –1,0-1,3, заг. б-н < 20 мкмоль/л	0,8-1,0 20-50 мкмоль/л	0,5-0,8 50-100 мкмоль/л	АЛТ >5 100-300 мкмоль/л	АЛТ >10 > 300 мкмоль/л
Нирки (креатинін)	< 133 мкмоль/л	133-169	169-310	310-440	> 440
Тромбоцити	>120 х 10 <sup>9</sup> /л	120-81	80-51	50-21	< 20

В заключній частині роботи проводили порівняння частоти розвитку ускладнень і наслідків лікування перитоніту в клінічних групах, для чого використовували наступні критерії ефективності лікування: тривалість парезу, інтубація, строки початку ентерального лікування, летальність, частоту релапаротомій і ускладнень.

При оцінці частоти гнійно-септичних ускладнень брали до уваги частоту розвитку прогресування перитоніту, нагноєння післяопераційних ран, міжпетлеві абсцеси, кишкові нориці, а також пневмонії.

При проведенні клінічних досліджень оцінювали рівень маркерів активності некротичних процесів в кишці, печінці і серці, відповідно I-FABP, L-FABP, H-FABP до операції, через 1, 3, 5 і 7 добу після операції. Використовували сироватку після центрифугування протягом 20 хвилин. Визначення маркерів – протеїнів, зв'язаних жирними кислотами (кишки - I-FABP, печінки - L-FABP, серця - H-FABP), здійснювали за допомогою імуноферментного аналізу (імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303) з використанням стандартного набору реактивів (тест-систем) фірми «HyCult biotech» (Голандія).

Концентрацію I-FABP, L-FABP, H-FABP визначали у сироватці крові до операції та на 1, 3, 5, 7 доби після операції. Сироватку хворих зберігали при температурі 25 °С. Дослідження проводили після повного набору матеріалу.

В основі твердо-фазового ензимно-зв'язаного імуносорбентного набору для визначення I-FABP, L-FABP, H-FABP лежить принцип “сендвіча”. В мікротитраційних лунках, що покриті антитілами до людського I-FABP, L-FABP, H-FABP проходить інкубація зразків та стандартів. Під час інкубації людський I-FABP, L-FABP, H-FABP захоплюються антитілами. Незв'язані частинки із зразка вимиваються, в лунки додається біотинальне друге антитіло (трейслер) до людського I-FABP, L-FABP, H-FABP. Якщо у зразку I-FABP, L-FABP, H-FABP присутній, то трейслер зв'язується з ним. Надлишок трейслера видалається промиванням. В лунки додається стрептавидин-пероксидазний кон'югат, який специфічно реагує з трейслерними антиті-

лами, що зв'язані з I-FABP, L-FABP, H-FABP. Надлишок стрептавидинпероксидазного кон'югату видаляється промивкою і в лунки додається тетраметилбензидин субстрат, при цьому насиченість кольору розвивається пропорційно кількості I-FABP, L-FABP, H-FABP у зразку. Ензимна реакція зупиняється після додавання лимонної кислоти та проводиться вимірювання абсорбції на спектрофотометрі при 450 нм. Будується стандартна крива абсорбції на основі відповідних концентрацій відомих стандартів. Концентрація людського I-FABP, L-FABP, H-FABP у зразках вимірюється паралельно з стандартами і визначається аналізатором за стандартною кривою.

*Дослідження ступеня бактеріальної контамінації* і видової належності мікрофлори здійснювали в клінічних умовах у 123 хворих з ГПП, для оцінки ступеня поширеності запальних змін в черевній порожнині, провели бактеріологічне дослідження ексудату черевної порожнини та вмісту тонкої і товстої кишки, визначали видовий склад та популяційний рівень мікрофлори в різні стадії ГПП. Вміст кишки забирали через назогастроінтестинальний зонд стерильним шприцем або під час операції у випадку накладання кишкових анастомозів, ентеростоми. Проводили забір ексудату черевної порожнини та вмісту кишки в об'ємі 0,5-1 мл. Взятий матеріал поміщали в транспортні пробірки, герметично закриті пробками з транспортним середовищем і індикатором, а потім направляли в мікробіологічну лабораторію. Мікробіологічне дослідження проводили не пізніше 1,5-2 годин після забору матеріалу. Обробку, культивування та ідентифікацію матеріалу проводили в лабораторії мікробіології і паразитологічних досліджень ТДМУ імені І.Я. Горбачевського. Виділення та ідентифікацію чистих культур аеробних, факультативно-анаеробних та анаеробних бактерій проводили на селективних живильних середовищах за стандартними методиками. Анаеробну мікрофлору виділяли за допомогою селективних живильних середовищ в мікроанаеростаті, оцінювали як видовий, так і кількісний склад мікрофлори, що висівалася. Кількість стафілококів визначали шляхом підрахунку колоній, що виростили на

кров'яному м'ясо-пептонному агарі (МПА) та молочно-сольовому МПА, стрептококів – на 10 %-ному кров'яному МПА, ентеробактерій – на середовищах Ендо, Левина, протей – на середовищі Хекеля, псевдомонад – на МПА. Бактероїди, пептокок, клостридії вирощували на середовищі кров'яний агар для бактероїдів, Хеннеля, Кіта-Тароці. Підрахунок кількості колонійутворюючих одиниць на 1 мл матеріалу, що досліджувався (КУО/мл), проводили за формулою Cavalli-Sforza і виражали в десяткових логарифмах (lg).

**Метод визначення дієнної кон'югації ненасичених вищих жирних кислот.** Принцип методу базується на тому, що у процесі переокиснення ліпідів в молекулах субстратів, які окислюються, утворюються споріднені подвійні зв'язки [216]. При цьому з'являється максимум у спектрі поглинання оптичного випромінювання при довжині хвилі 233 нм.

У центрифужні пробірки наливаємо по 1 мл плазми і 9 мл екстрагуючої суміші гептану з ізопропіловим спиртом у співвідношенні 1:1. Отриману суспензію центрифугуємо 10 хв 4000 об./хв. Над осадову рідину зливаємо і додаємо дистильованої води у співвідношенні 1:10, струшуємо і відсмоктуємо гептанові фазу в об'ємі 0,5 мл. Після цього додаємо етиловий спирт в об'ємному співвідношенні 1:5 і визначаємо оптичну щільність при довжині хвилі 233 нм. В якості контролю використовуємо фосфатний буфер (рН 7,6). Концентрацію дієнових кон'югат розраховуємо виходячи із коефіцієнту молярної екстинкції, що дорівнює  $2,2 \times 10^{-5}$  моль<sup>-1</sup> · см<sup>-1</sup>.

**Метод визначення концентрації ТБК-активних продуктів.** Принцип методу полягає у тому, що тіобарбітурова кислота (ТБК) взаємодіє у кислому середовищі з низькомолекулярними альдегідами (головним чином малоновим) внаслідок чого утворюється забарвлений комплекс, інтенсивність якого адекватна вмісту ТБК-активних продуктів [6]. Дослідження проводили у крові 0,05 мл капілярної крові переносили в центрифужну пробірку з 1 мл фізіологічного розчину, обережно струшували центрифугували протягом 10 хв при 4000 об./хв. Після цього 0,5 мл над осадової рідини переносили в іншу центрифужну пробірку, добавляли 2 мл 30 % р-ну трихлороцтової кислоти,

0,2 мл 5 М НСІ, 2 мл тіобарбітурової кислоти і витримували 15 хв на водяній бані при температурі 100 °С. Проби охолоджували, осад відділяли центрифугуванням при 3000 об/хв. Проби центрифугували 10 хв і вимірювали оптичну щільність верхньої фази на фотоелектроколориметрі КФК-2 при довжині хвилі  $\lambda=535$  нм проти води. Розрахунок проводили враховуючи коефіцієнт молярної екстинкції для ТБК-активних продуктів, який дорівнює  $1,56 \times 10^5 \text{ M} \times \text{см}^{-1}$ .

Концентрацію ТБК-активних продуктів виражали в мкмоль/л.

**Визначення супероксиддисмутазної активності (СОД).** Активність супероксиддисмутази визначали за методом [230]. Для дослідження використовували гемолізат еритроцитів. Для одержання еритроцитів їх відділяли від плазми і промивали 3 рази ізотонічним розчином при повторному центрифугуванні при 6000 g по 10 хвилин. Відмиті еритроцити гемолізували тріс НСІ 5 мМ (рН 7,4) у співвідношенні 1:10. Для дослідження брали 1 мл гемолізату еритроцитів. Проводили попередню обробку досліджуваного матеріалу хлороформ-спиртовою сумішшю і  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  з наступним центрифугуванням при 12000 об./хв протягом 15 хв при 4 °С. До 0,2 мл супернатанту додавали 1,3 мл 0,1 М фосфатного буферу (рН=8,3), 1 мл розчину нітротетразолію синього, 0,3 мл розчину феназинметасульфату і 2 мл 0,2 мМ розчину НАДН. Проби 10 хв витримували в темноті й фотометрували (СФ-46, 540 нм) в 1 см кюветі проти проб, до яких не додавали НАДН. Контролем служили проби, в яких замість гемолізату знаходилося 0,2 мл фосфатного буферу. Про активність ферменту судили за його здатністю інгібувати відновлення нітротетразолію синього. Відсоток інгібування розраховували за формулою:

$$(E_k - E_d) \times 100 / E_k, \quad (2.1)$$

де  $E_k$  - екстинкція контрольної проби;

$E_d$  - екстинкція дослідної проби.

Кількість ферменту, який здатний інгібувати відновлення нітротетразолію синього на 50 %, приймали за 1 ум. од. активності.



**Визначення каталазної активності (КТ).** Каталазна активність визначали за методом [150]. Принцип методу оснований на здатності пероксиду водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс. Дослідження проводили у гемолізаті еритроцитів і плазмі крові.

Для одержання еритроцитів використовували кров з гепарином. Еритроцити тричі відмивали 1,1 % розчином NaCl (рН 7,4) в співвідношенні 1:2. Центрифугування проводили з охолодженням при температурі 5<sup>0</sup> С при 6000 g по 10 хвилин. Після заключного центрифугування надосадкову рідину разом з верхнім шаром еритроцитів видаляли.

Приготування гемолізату здійснювали змішуванням 0,1 мл еритроцитарної маси і 1,9 мл води. Гемоліз проводили протягом 1 години. Строму видаляли центрифугуванням гемолізату при 15 000 g протягом 20 хвилин.

Для стабілізації гемолізату і розкладання комплексу каталаза-Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub> добавляли етанол, кінцеве розведення – 1:2000. Визначення активності каталази проводили через 1 годину після приготування гемолізату і витримки його при температурі 4<sup>0</sup> С.

Реакцію запускали додаванням 0,1 мл плазми або 0,02 мл гемолізату до 2 мл 0,03 % розчину пероксиду водню. Паралельно готували холосту пробу, в яку замість досліджуваного матеріалу вносили 0,1 мл дистильованої води. Через 10 хв реакцію зупиняли додаванням 1 мл 4 % молібдату амонію. Інтенсивність забарвлення вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при 410 нм проти контрольної проби, в яку замість пероксиду водню додавали 2 мл води. Каталазну активність виражали в каталах (кат) і розраховували за формулою:

$$A=(E_x-E_d)/Vt_k, \quad (2.2)$$

де А – активність каталази у мкат/л(г Нb);

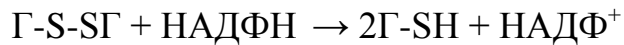
E<sub>x</sub> і E<sub>d</sub> – екстинкції холостої і дослідної проб;

V – об'єм внесеної проби; t – час інкубації (600 с);

k - коефіцієнт мілімолярної екстинкції пероксиду водню, який дорівнює 22,2×10<sup>3</sup> ммоль<sup>-1</sup>×см<sup>-1</sup>.

**Визначення активності глутатіонпероксидази (ГП).** Активність глутатіонпероксидази визначали у гемолізаті еритроцитів за методом, описаним у роботі [121].

Метод ґрунтується на визначенні швидкості утворення окисненого глутатіону, вміст якого визначається в глутатіонредуктазній реакції по ступеню окиснення НАДФН при 340 нм:



Для одержання еритроцитів використовували кров з гепарином. Еритроцити тричі відмивали 1,1 % розчином NaCl (рН 7,4) в співвідношенні 1:2. Центрифугування проводили з охолодженням при температурі 5<sup>0</sup> С при 6000 g по 10 хвилин. Після заключного центрифугування надосадкову рідину разом з верхнім шаром еритроцитів видаляли.

Приготування гемолізату здійснювали змішуванням 0,1 мл еритроцитарної маси і 1,9 мл води. Гемоліз проводили протягом 1 години. Строму видаляли центрифугуванням гемолізату при 15 000 g протягом 20 хвилин.

До 0,3 мл гемолізату додавали 0,5 мл 0,25 М тріс-буферу (рН = 7,4), 0,1 мл 25 мМ ЕДТА, 0,1 мл 0,4 М азиду натрію. Суміш інкубували 5 хв за кімнатної температури, потім додавали 0,3 мл 50 мМ розчину відновленого глутатіону. Реакцію починали, додаючи 0,1 мл 50 мМ Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>. Через 1 хв реакцію зупиняли 1 мл 10 % розчину метафосфорної кислоти. Суміш центрифугували і в центрифугаті визначали кількість відновленого глутатіону. Активність ферменту розраховували за різницею між кількістю відновленого глутатіону в контрольній (без Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>) і дослідній пробах і виражали в мілімолях ГSH/хв×г Нb).

**Визначення активності глутатіонредуктази (ГР).** Активність глутатіонредуктази визначали за кількістю НАДФН<sub>2</sub>, що витрачається у ферментативній реакції відновлення окисненого глутатіону [121] Дослідження проводили у гемолізаті еритроцитів капілярної крові.

Гемолізат готували як і в попередньому досліді.

Середовище, яке містило 0,4 мл 0,25 М тріс-буферу (рН = 7,4), 0,1 мл 25

мМ ЕДТА, 0,1 мл 7,5 мМ НАДФН, 0,5 мл 8 мМ окисненого глутатіону, інкубували при 37 °С 10 хв, потім вносили 0,1 мл гемолізату і суміш знову інкубували 10 хв при 37 °С. Реакцію зупиняли, додаючи 2,8 мл охолодженого метанолу. Паралельно готували контрольну пробу, в якій гемолізат вносили після метанолу. Проби центрифугували і в центрифугаті спектрофотометрично (СФ-46, 340 нм) визначали кількість НАДФН ( $6,22 \times 10^3 \times M^{-1} \times \text{см}^{-1}$ ). Активність ферменту розраховували за різницею між кількістю НАДФН<sub>2</sub> у контрольній і дослідній пробах і виражали в мкмолях НАДФН/хв×г Нб).

*Активність глюкозо-6-фосфат дегідрогенази (Г-6-ФДГ)* оцінювали спектрофотометрично [255]. Метод базується на визначенні кількості НАДФ, що утворюється при окисненні глюкозо-6-фосфату в 6-фосфоглюконолактон. Гемолізат готували як і в попередньому випадку. Склад інкубаційної суміші наведений в табл. 2.10.

Таблиця 2.10

**Склад інкубаційних проб в мкл для визначення активності Г-6-ФДГ**

Склад інкубаційного середовища	№ кювети			
	1	2	3	4
Тріс-НСІ 1 М, ЕДТА 5 мМ, рН 8,0	100	100	100	100
MgCl <sub>2</sub> 0,1 М	100	100	100	100
НАДФ 2 мМ	100	100	100	100
1:20 гемолізат	20	20	20	20
H <sub>2</sub> O	680	580	580	580
Інкубація при 37 <sup>0</sup> С				
Г-6-Ф 6мМ	-	100	-	100
6-Ф-Г 6мМ	-	-	100	100

Збільшення оптичної щільності в кюветах 2, 3, 4 вимірювали напроти кювети 1 при 340 нм і 37 °С.

Розрахунок активності здійснювали за формулою:

$$\text{Активність } \Gamma\text{-6-ФДГ} = \frac{\Delta OD_2 \times V}{6,22 \times n} \quad (\text{ммоль НАДФН/ хв} \times \Gamma \text{ Hb}), \quad (2.3)$$

де 6,22 – поглинання 1 мМ розчину НАДФ при довжині хвилі 340 нм,

$\Delta OD_2$  – зміни поглинання при 340 нм за 1 хв,

V – кінцевий об'єм проби (мл),

n – вміст гемоглобіну в пробі (г).

**Визначення вмісту молекул середньої маси (МСМ).** Виділяли кислотостійку фракцію плазми шляхом додавання до 1 мл останньої 9 мл 10 % розчину ТХО з наступним центрифугуванням протягом 30 хв при 3000 об·хв<sup>-1</sup>. Виділену фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою в співвідношенні 1:10 і визначали оптичну густина при довжинах хвиль 254 нм (МСМ<sub>1</sub>) (визначаються ланцюгові амінокислоти) та 280 нм (МСМ<sub>2</sub>) (ароматичні амінокислоти) проти дистильованої води. Результати виражали в умовних одиницях, що чисельно дорівнювали показникам екстинкції [151].

**Визначення вмісту  $\alpha_2$ -макрोगлобуліну ( $\alpha_2$ -М).** В основу методу покладено принцип, який полягає в тому, що  $\alpha_2$ -М утворює з трипсином активний комплекс, який є нечутливим до дії інгібітору з бобів сої [160]. При визначенні до сироватки додають надлишкові по відношенню до усіх трипсинзв'язуючих білків кількості трипсину, чим забезпечується повне насичення  $\alpha_2$ -М ферментом. Надлишок трипсину інактивують соєвим інгібітором, який повністю нейтралізує вільний трипсин та не діє на комплекс трипсину з  $\alpha_2$  – М, який має здатність розщеплювати хромогенні субстрати, зокрема N-бензоїл-DL-аргінін-пара-нітроанлід (БАПНА).

Для виконання методики використовували трипсин ("Spofa", Чехія), який розчиняли з розрахунку 5,5 мг на 5 мг 0,0025 N HCl, ex tempore розбавляли 0,05 моль/л фосфатним буфером в 4 рази. Хромогенний субстрат БАПНА готували перед використанням наступним чином: на 43,5 мг субстрату (0,001 моль/л) суспендували в 1 мл ацетону, додавали 70 мл 0,05 моль/л фосфатного буферу рН 7,6 та ставили у водяний термостат при температурі 80 °С на 30 хв. Після цього об'єм розчину доводили до 100 мл

названим буфером.

В ході визначення до 0,4 мл сироватки розбавленої в 20 разів, додавали 0,3 мл розчину трипсину (250 мкг на 1 мл). Для утворення комплексу  $\alpha_2$ -М - трипсин витримували суміш 15 хв, загальний об'єм проби доводили до 1 мл 0,05 моль/л фосфатним буфером (рН 7,6) та додавали 3,2 мл 0,001 М розчину БАПНА. Проби експонували в термостаті при температурі 30 °С 30 хв. Комплекс  $\alpha_2$ -М-трипсин розщеплює БАПНА, внаслідок чого утворюється пара-нітроанілін, кількість якого є мірою активності трипсину в комплексі з  $\alpha_2$ -М. Реакцію зупиняли додаванням 1,4 мл 5 % розчину фосфорновольфрамної кислоти в 1 моль/л ацетатному буфері (рН 4,5). Контрольні проби проводили так само, як і дослідні, тільки БАПНА додавали після фосфорновольфрамної кислоти. Осад відділяли шляхом центрифугування проб при 3000 об./хв 30 хв та у прозорому супернатанті визначали оптичну щільність на спектрофотометрі СФ -46 при довжині хвилі 383 нм в кюветі з товщиною 10 мм, порівнюючи пробу з контролем.

Кількість  $\alpha_2$ -М визначали за калібрувальним графіком, в якому по осі абсцис відкладено кількість трипсину, а по осі ординат – оптична щільність проб, в яких відбувся гідроліз БАПНА відповідною концентрацією трипсину. Вміст  $\alpha_2$ -М виражали в г/л.

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). Вираховували середнє значення показника, середньоквадратичне відхилення, похибку середнього. Достовірність оцінювали по t-критерію Ст'юдента. Відмінності вважались достовірними, якщо величина Р складала 95 % і більше ( $p < 0,05$ ).

Для визначення наявності і кількісної характеристики вираженості зв'язку між окремими показниками гомеостазу і стану організму застосовували метод кореляційного аналізу з допомогою відповідного модуля програми „Statistic”.

Для аналізу рівня ПОН у балах за шкалою Bernard G.R.

використовували формулу Ван дер Вардена, цю формулу використовували для оцінки нульового результату дослідження,  $t$  визначали за Ст'юдентом, з наступним визначенням  $P$  з таблиці при відповідних ступенях свободи (Бессмертный Б.С., 1967).

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних працях [74; 76; 77; 78; 81; 155].

**РОЗДІЛ 3**  
**МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ТОНКОЇ КИШКИ І**  
**ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЯК ПРОЯВ СИНДРОМУ ПОЛІОРГАННОЇ**  
**НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО**  
**ЗМОДЕЛЬОВАНОМУ ПЕРИТОНІТІ**

**3.1. Морфоструктурні зміни внутрішніх органів при гострому поширеному перитоніті**

З метою вивчення тяжкості та етапності ураження життєво-важливих органів при різних стадіях ГПП нами проведено експериментальне дослідження, в якому гістологічно вивчали серце, легені, нирки, печінку та кишку в реактивній, токсичній та термінальній стадіях ГПП.

В ділянках міокарда тварин з ГПП в стадії компенсації капіляри були розширені, звивисті, стінки судин мали більш інтенсивне пофарбування. Візуально спостерігалось збільшення кількості і діаметру функціональних капілярів (рис. 3.1).

Судини мікроциркуляторного русла були повнокрівними, але ці зміни були вогнищевими і нерівномірними. У всіх спостереженнях виявлялися розсіяні пошкодження м'язових волокон та судинні розлади. Фрагментація м'язових волокон була вогнищевою. Зустрічалися поодинокі м'язові волокна із надмірним накопиченням крапель жиру в цитоплазмі, із зниженням активності окислювально-відновних процесів. В зоні вогнищевої фрагментації спостерігались явища активації фібробластів, повнокрів'я судин.

Порівняльний аналіз стану міокарда при різних стадіях тривалості гемодинамічних розладів дозволив виявити наступні особливості. При прогресуючій серцевій недостатності виявлені поширені і важкі реологічні розлади кровообігу з пошкодженням судин мікроциркуляторного русла (рис. 3.2). Ці зміни супроводжувалися більш важкими пошкодженнями скоротливого міокарду. При цьому спостерігалася фрагментація м'язових волокон серця.

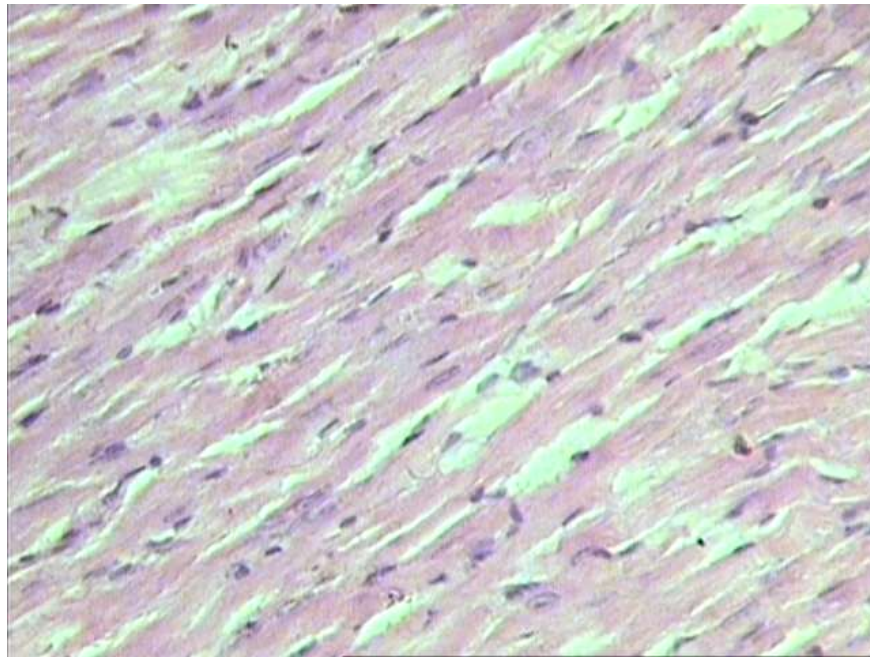


Рис. 3.1. Структура кардіоміоцитів тварин при моделюванні ГПП. ГПП в стадії компенсації. Помірний набряк міокарда, дистрофічні зміни волокон, незначна лімфоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

На препаратах, пофарбованих гематоксиліном та еозином, чітко виявлялись еритроцити, які заповнювали судини мікроциркуляторного русла міокарда. Звертало на себе увагу значне повнокрів'я венул і тебезієвих судин. Зустрічалася агрегація еритроцитів з утворенням суцільних конгломератів.

В окремих ділянках були виражені жирова дистрофія міоцитоліз, вогнища еозинофільного некрозу м'язових волокон. Поряд із цим були виражені множинні вогнища пошкоджень у вигляді контрактурних змін і зернисто-глибчатого розпаду деяких м'язових волокон, гомогенізації цитоплазми невеликих груп м'язових волокон. Ендотелій капілярів був сплющений. Внутрішньосудинні реологічні розлади заключались в основному у розвитку еритроцитарних стазів, при цьому осміофілія еритроцитів знижувалась внаслідок втрати гемоглобіну, деякі із них перетворювались на клітини-тіні.



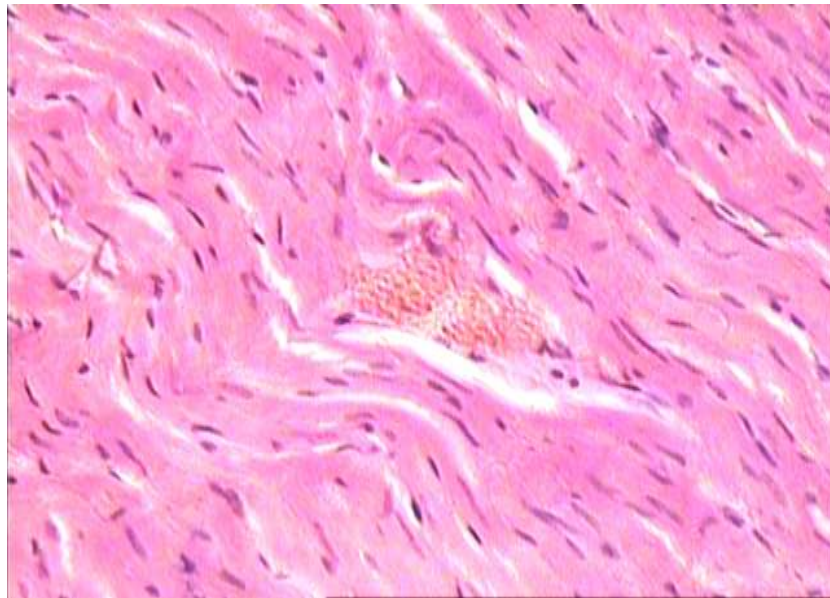


Рис. 3.2. Структура кардіоміоцитів тварин при моделюванні ГПП. Стадія субкомпенсації. Помірний набряк міокарда, дистрофічні зміни волокон, розлади кровообігу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

При прогресуючій серцевій недостатності в міокарді спостерігають поширені судинні зміни з важкими реологічними розладами крові і розвитком множинних пошкоджень скоротливого міокарда (рис. 3.3).

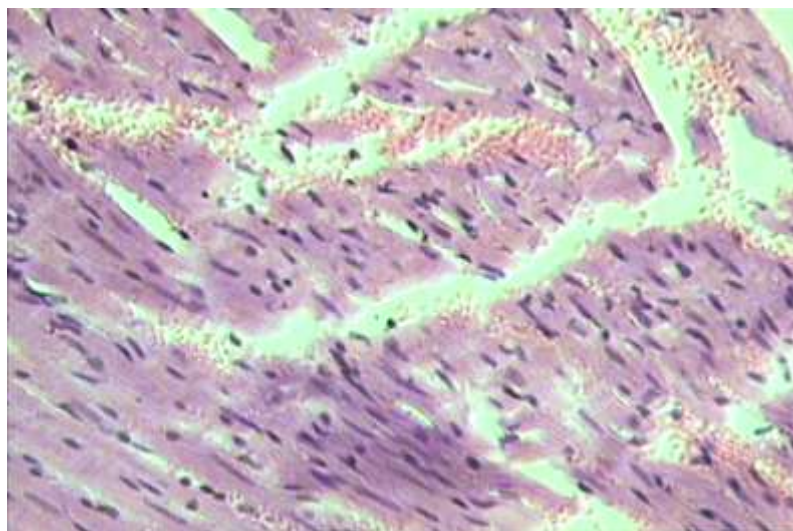


Рис. 3.3. Структура кардіоміоцитів тварин при моделюванні ГПП. Стадія декомпенсації. Набряк міокарда, дистрофічні зміни волокон, розлади кровообігу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

При гістологічному дослідженні тканини легенів в стадії компенсації спостерігалось незначне потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок запального клітинного інфільтрату. Судини розширювались, були повнокровними, містили невелику кількість еритроцитів. В периваскулярних просторах виявлялись ділянки із вогнищевою лейкоцитарною інфільтрацією (рис. 3.4).

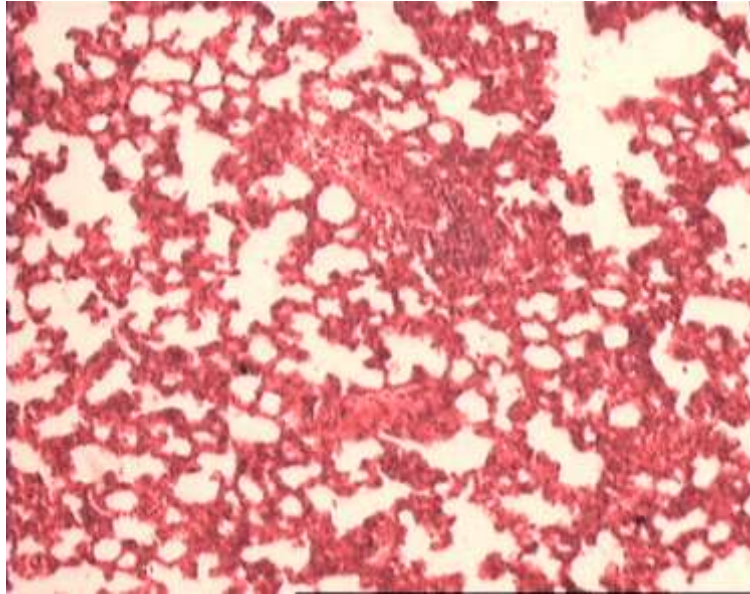


Рис. 3.4. Легенева тканина тварини при моделюванні перитоніту. Стадія компенсації. Спостерігається помірне потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок клітинних інфільтратів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

При гістологічному дослідженні легень у тварин з ГПП в стадії субкомпенсації відмічено виражене повнокрів'я судин великого калібру, потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок клітинних інфільтратів; в ацинусах – набухання пневмоцитів та їх злушення, виражена полінуклеарна інфільтрація. У просвіті спазмованих бронхіол виявлено еритроцити і злушений епітелій, відмічено прояви як інтерстиціального так і часткового альвеолярного набряку (рис. 3.5).

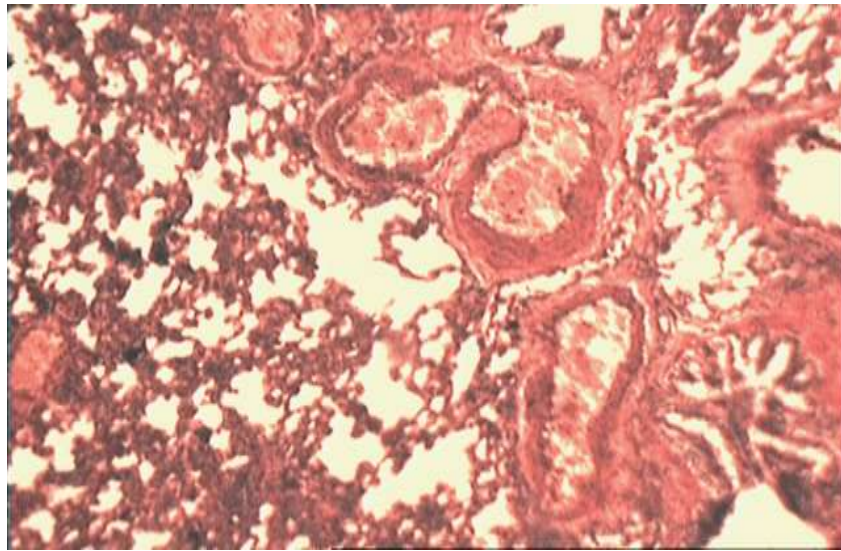


Рис. 3.5. Легенева тканина тварини при моделюванні перитоніту. Стадія субкомпенсації. Гострі розлади кровообігу, набряк легенів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

У тварин з ГПП в стадії декомпенсації в легенях відмічались порушення структури стінки бронхів, які проявлялись різко вираженою місцевою деструкцією слизової оболонки: некрозом та десквамацією епітеліального покрову, фібриноїдним некрозом підслизового шару. На слизовій оболонці спостерігалось нагромадження фібрину, велику кількість нейтрофільних лейкоцитів та еритроцитів у запальному інфільтраті (рис. 3.6).

В товщі стінки бронха, починаючи від слизової і зовнішньої оболонки спостерігаються дифузні запальні інфільтрації, представлені набряком та великою кількістю нейтрофільних лейкоцитів, що приводить місцями до розволокнення структур. Дрібні кровоносні судини паретично розширені, містять велику кількість еритроцитів; навколо них виражена периваскулярна інфільтрація і набряк. Зустрічаються ділянки дрібних крововиливів. Термінальні відділи залоз дещо розширені, їх епітелій у стадії гідропічної дистрофії (рис. 3.7).

В надхрящниці спостерігаються явища гострого запалення, хондроцити набряклі, з вакуолізацією цитоплазми та гіпертрофією ядер.

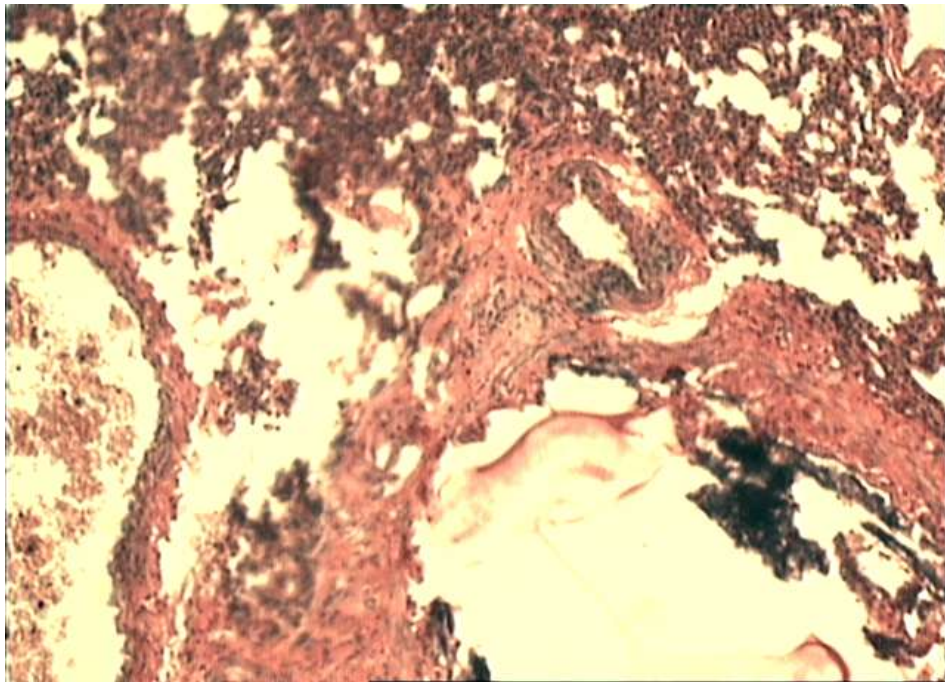


Рис. 3.6. Структура стінки бронхів тварини в стадії декомпенсації при моделюванні перитоніту. Дистрофічно-некротичні зміни. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

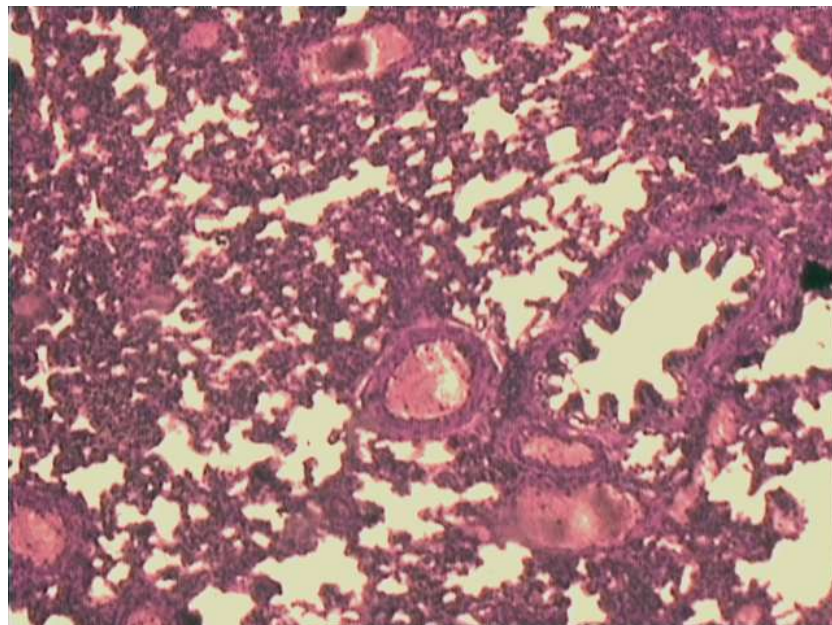


Рис. 3.7. Структурна організація легеневої тканини тварин в стадії декомпенсації при моделюванні перитоніту. Дрібні кровоносні судини паретично розширені, містять велику кількість еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

Сполучна тканина метакроматична, колагенові волокна набряклі, пікрофільні, із ознаками мукоїдного набряку, місцями інфільтровані клітинами запалення.

У перибронхіальному просторі та оточуючій легеневій тканині спостерігається помірний набряк стромальних елементів та просвітів альвеол, що містить нейтрофільні лейкоцити та невелику кількість лімфоцитів та гістіоцитів. Проміжна тканина містить значну кількість дрібних капілярів, паретично розширених із явищами периваскулярних крововиливів. Зустрічаються окремі невеликих розмірів скупчення лейкоцитів як в паренхімі так і в стромі органу.

При моделюванні ГПП у щурів в клінічній стадії компенсації в тканині печінки спостерігались помірні розлади кровообігу, які проявлялися розширенням і повнокрів'ям центральних вен, синусоїдів та незначною білковою дистрофією перипортальних трактів (рис. 3.8). Часточкова структура була збережена. Периферичні гепатоцити не змінювалися.

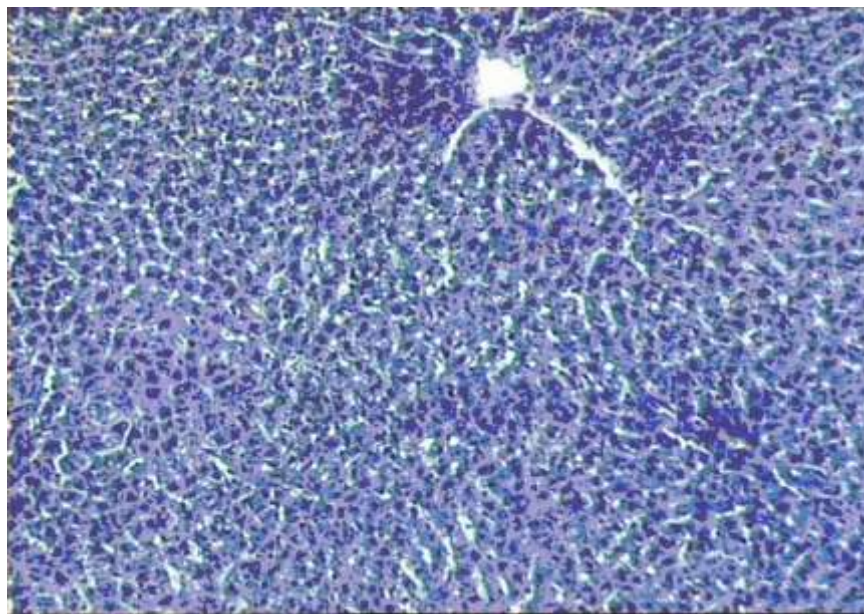


Рис. 3.8. Тканина печінки тварини при моделюванні перитоніту. Стадія компенсації. Помірна білкова дистрофія гепатоцитів. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

В клінічній стадії субкомпенсації у печінці тварин на окремих ділянках печінкової часточки спостерігали білкову дистрофію гепатоцитів, яка приводила до часткової перебудови переважно монобулярного типу. Відмічалось розширення і повнокрів'я центральних вен та синусоїдів.

Гепатоцити розміщувалися хаотично, з добре вираженим поліморфізмом: клітини були різних розмірів, у них відмічалися набряк, різної величини ядра; зустрічалися двоядерні та багатоядерні клітини (рис. 3.9). Часто в клітинах спостерігалися фігури мітозу. Переважала гідропічна та балонна дистрофія гепатоцитів, в різних відділах зустрічалися вогнищеві або зливні некрози гепатоцитів з явищами регенерації навколо них. У цій групі розладів кровообігу не спостерігалось. На окремих ділянках навколо перипортальних трактів відмічалось накопичення зірчастих ретикулоендотеліоцитів, лімфоцитів.

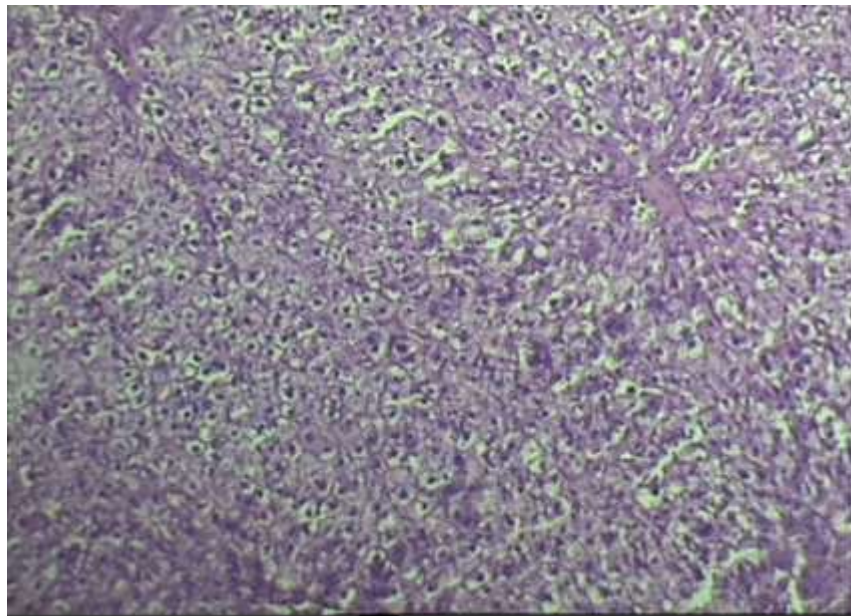


Рис. 3.9. Тканина печінки тварини при моделюванні перитоніту. Стадія субкомпенсації. Дифузна білкова дистрофія гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

Окремі гепатоцити – з ознаками коагуляційного некрозу, особливо в центролобулярних відділах. В окремих гепатоцитах ми спостерігали жовчні

пігменти, ознаки некрозу та ацидофільні тільця. Навколо жовчних протоків відмічались ділянки розмноження печінкових клітин. Жовчні протоки розширювались, що підсилювало набряк і розволокнення порталних трактів, а також проліферацію фіброblastів навколо них.

В окремих полях зору спостерігався запальний інфільтрат із мононуклеарних клітин, гістіоцитів та нейтрофільних лейкоцитів. У крайових зонах порталних полів – спостерігалась помірна розширення дрібних жовчних протоків, що свідчить про централобулярний холестаз.

В клінічній стадії декомпенсації ми спостерігали токсичний шок, який супроводжувався вираженими морфологічними ознаками, а саме накопиченням фібрину в синусоїдах печінки, в просторах Діссе, між гепатоцитами; набуханням та деструкцією ендотеліоцитів синусоїдів, їх десквамацією з оголенням синусоїдальної поверхні гепатоцитів. Часом спостерігалась гіперплазія і гіпертрофія зірчастих ретикулоендотеліоцитів, навантажених залишковими тілами та вакуолями з фібрином. В централобулярних гепатоцитах переважали явища білкової гіаліново-крапельної дистрофії та некрозу. Центральні вени та синусоїди були розширені, повнокровні, містили велику кількість еритроцитів (рис. 3.10.) Портальні тракти були густо інфільтровані лімфоцитами та гістіоцитами. Жовчні протоки в них містили жовчні пігменти.

При моделюванні ГПП в клінічній стадії компенсації в кірковій речовині нирки спостерігалися явища, що відповідають гострій запальній відповіді структурно-функціональних одиниць нирки – нефронів. Виявлено, що клубочковий апарат практично увесь був втягнутий в патологічний процес. При цьому переважали явища ексудації. В окремих клубочках спостерігалися дистрофічні явища як в мезангіальних так і ендотеліальних клітинах. Петлі окремих капілярів виглядали набухлими, збільшувалися в розмірах, що мікроскопічно відповідало гіпертрофії судинних клубочків. Гіпертрофія клубочків виникала, очевидно, за рахунок дистрофічних змін в базальних мембранах, ендотелії, помірного звуженні просвіту гемокапілярів

та накопичення фібрину між петлями цих капілярів (рис. 3.11). В окремих клубочках зникав нормальний рисунок, в просвітах судин з'являлися поодинокі лейкоцити, просвіт капсули при цьому збільшувався.

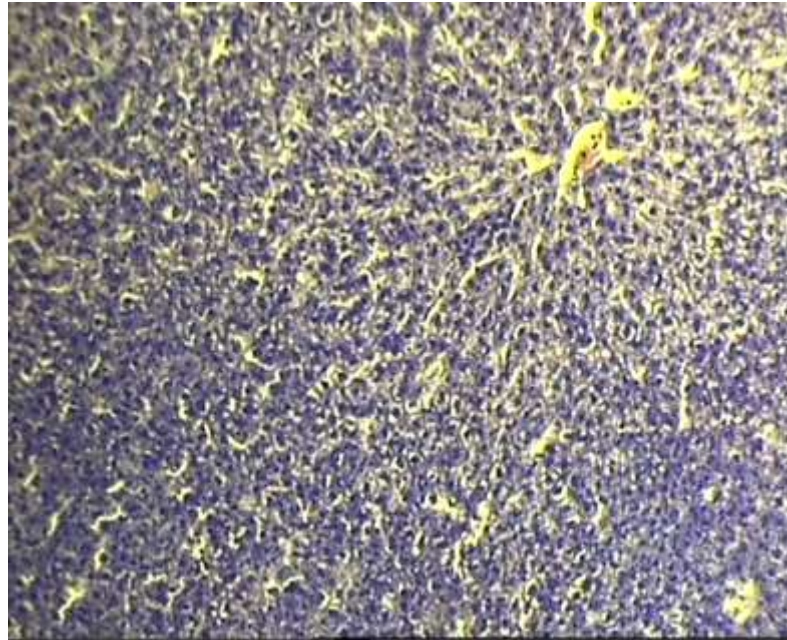


Рис. 3.10. Тканина печінки тварини при моделюванні перитоніту. Стадія декомпенсації. Дистрофічно-некротичні зміни гепатоцитів, розлади кровообігу. Забарвлення гематоксиліном та еозином X 180.

Окремі клубочки, в яких переважали явища дистрофії ендотелію, пошкодження базальної мембрани судин, і некрозу, сплющувалися, створюючи мікроскопічно картину гіпотрофованих тілець. В епітелії проксимальних і дистальних каналців спостерігалися помірні дистрофічні явища, про що свідчить збільшення їх розмірів, що призводило до звуження просвіту каналців. Просвіти окремих судин були повністю виповнені фібрином. В окремих клубочках спостерігалась помірна проліферація мезангіальних клітин. Такі зміни свідчать про переважання альтерації у даних клубочках над проліферацією.

В інтерстиційній тканині спостерігався помірний набряк, незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація стромальних елементів паретичне розширення гемокапілярів. Проксимальні каналці помірно розширювались. В їх просвіті



можна було побачити незначну кількість злушеного епітелію (рис. 3.11)

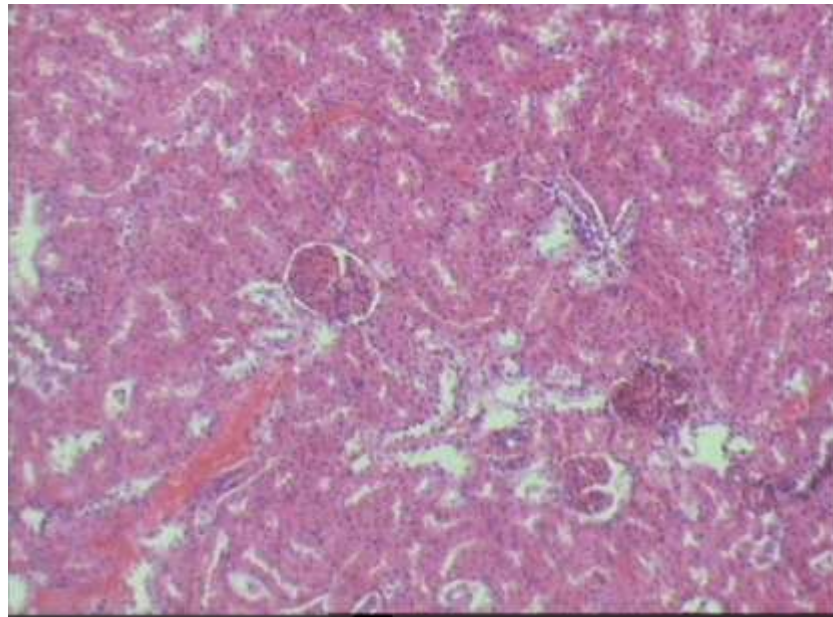


Рис. 3.11. Гістологічна структура нирки тварини при експериментальному моделюванні ГПП. Стадія компенсації. Гіпертрофія клубочків за рахунок фібринозного запалення. Стадія субкомпенсації. Зabarвлення гематоксиліном та еозином X 180.

В клінічній стадії субкомпенсації ми спостерігаємо переважання ексудативних змін в гіпертрофованих нефронах (рис. 3.12.). Ендотелій судин клубочків набряклий, і це вплинуло на розташування ядер у цих клітинах. Просвіти судин помірно звужені, містять незначну кількість еритроцитів. Спостерігається проліферація мезангіальних клітини, що розташовані навколо клубочків. Це спричинило гіпертрофію ниркової капсули.

Епітелій проксимальних і дистальних канальців набряклий, із ознаками гідропічної дистрофії. В просвіті канальців зустрічалися окремі лейкоцити, та поодинокі злушені епітеліоцити. Строма навколо канальців була помірно інфільтрована лімфо- і гістіоцитами. В окремих полях зору зустрічалися невеликих розмірів запальні інфільтрати. Судини були розширені, із ознаками стазів, містили помірну кількість еритроцитів. Деякі із них – із дрібними периваскулярними крововиливами.

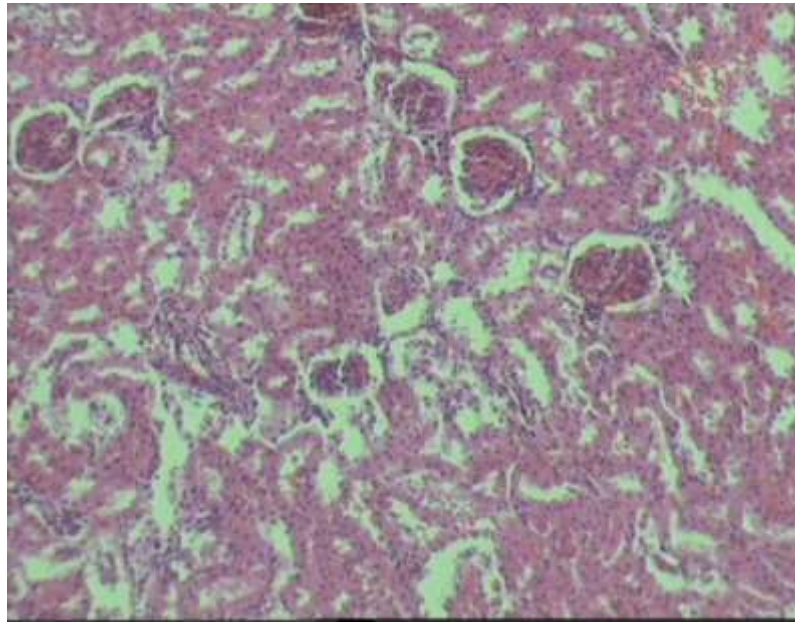


Рис. 3.12. Гістологічна структура нирки тварини при експериментальному моделюванні ГПП. Гіпертрофія клубочків за рахунок фібринозного запалення. Стадія субкомпенсації. Забарвлення гематоксилином та еозином. X 180.

Досліджуючи структуру нирки в стадії декомпенсації ми спостерігали переважання змін як у тубулярному апараті нирки, так і в гломерулярному (рис. 3.13). Гістологічно в кірковій речовині нирки переважали гіпертрофовані клубочки, хоча зустрічались і атрофовані. При цьому в просвітах капсул, окрім набряку, часто зустрічались білкові депозити, які спричиняли її розширення. Судини клубочка розширювались, містили еритроцити. Ендотеліоцити із ознаками білкової дистрофії. Базальні мембрани потовщені, набряклі. Епітелій проксимальних каналців із ознаками гіаліново-крапельної дистрофії, частина його десквамована і міститься у просвітах каналців.

Пошкодження мікроциркуляторного русла носить генералізований характер і стосується як внутрішньосудинних розладів в самих клубочках, так і в стромальних елементах. Спостерігалися синдроми сладжування і тромбування, що призводило до видимих мікроскопічних змін, особливо в тубуляр-

ному апараті. Так в епітелії проксимальних каналців спостерігалися явища гідропічної дистрофії, що призводило до звуження їх просвітів. При цьому спостерігаються дифузне розширення перитубулярних просторів із множинними стазами в гемокапілярах та дифузними діapedезними крововиливами.

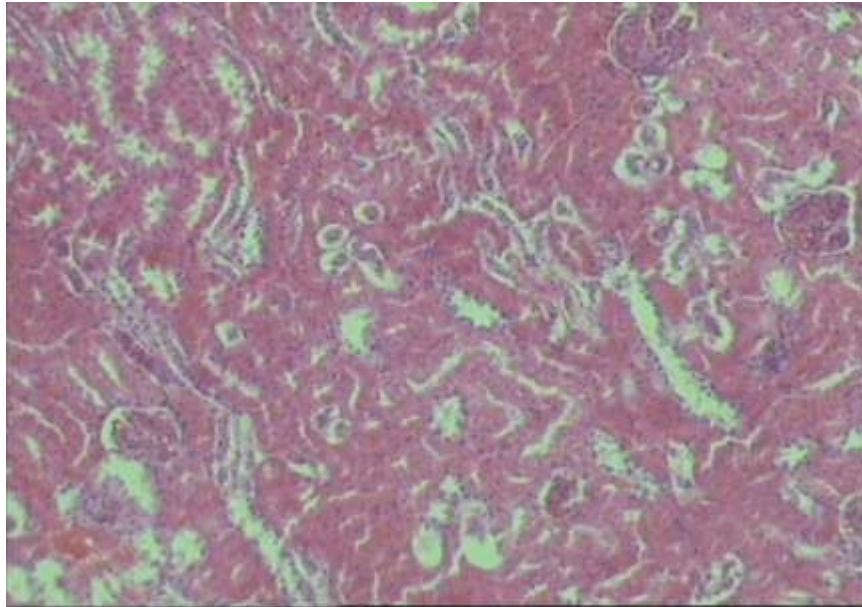


Рис. 3.13. Гістологічна структура нирки тварини при експериментальному моделюванні ГПП. Стадія декомпенсації. Некроз епітелію дистальних каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

Ниркові клубочки повністю або майже повністю були втягнуті в патологічний процес. Слід зауважити, що в просвітах капсул, а також між петлями судинного клубочка виявлявся фібрин. Тому петлі капілярів виглядали набряклими, з потовщеними стінками і звуженим просвітом. Мезенгіальний матрикс помітно збільшувався в просвіті. В окремих полях зору спостерігали зникнення нормального клубочкового малюнку, що характеризується підсиленням контурованості стінок капілярів, а в їх просвітах виявлялися лейкоцити. Проліферація мезангіальних клітин виражена помірно. В ендотеліальних клітинах збільшувалися розміри ядер, наростав набряк цитоплазми.

Епітеліальні клітини клубочка збільшуються як в розмірах, так і в числі. В мезангіальній зоні також виявлялися лейкоцити. Потовщення стінок гемокапілярів обумовлено як набуханням цитоплазми ендотеліальних клітин, так і вогнищевим та сегментарним нерівномірним ураженням гломерулярної базальної мембрани.

Пошкодження каналців при цьому характеризувалося значною гіаліново-крапельною дистрофією. В просвіті каналців виявлялися циліндри, еритроцити, поліморфно-нуклеарні лейкоцити, внаслідок дистрофічних змін – некробіотичні зміни в епітелії, злушення його і випадання в просвіт дистальних каналців. Інтерстиціальна тканина набрякла, із різною вираженістю та кількістю лімфо-плазмоцитарних інфільтратів (див. рис. 3.13). В судинах виявлено потовщення інтими, явища еластозу і плазматичного набряку.

В епітелії дистальних каналців спостерігалось переважання гідропічної дистрофії з переходом у некроз. Базальні мембрани яких потовщувались, місцями з перфораціями. Лімфоцити, що інфільтрували ці ділянки, виходили в просвіт каналців. Внаслідок цього в просвіті каналців виявлялися конгломерати злущеного епітелію. Такі зміни є наслідком гострого порушення кровообігу, яке ми спостерігали на мікропрепаратах у вигляді розширення гемокапілярів, дрібних периваскулярних крововиливів.

Таким чином, при моделюванні ГПП в нирковій тканині тварин переважають явища гострого інтерстиційного нефриту, про що свідчать вищеописані морфологічні зміни.

На гістологічних препаратах тонкої кишки контрольних тварин стінка тонкої кишки була представлена трьома оболонками, слизовою і підслизовою основою, м'язовою та серозною оболонкою. Слизова оболонка складається із чотирьох шарів – епітелію, власної м'язової пластинки і підслизової основи. Епітелій слизової оболонки одношаровий циліндричний. Власна пластинка утворена пухкою сполучною тканиною. М'язова – гладкими міоцитами. Рельєф слизової оболонки представлений циркулярними складками,

ворсинками та криптами. Циркулярні складки представлені виростами слизової оболонки разом із підслизовою основою (рис. 3.14).

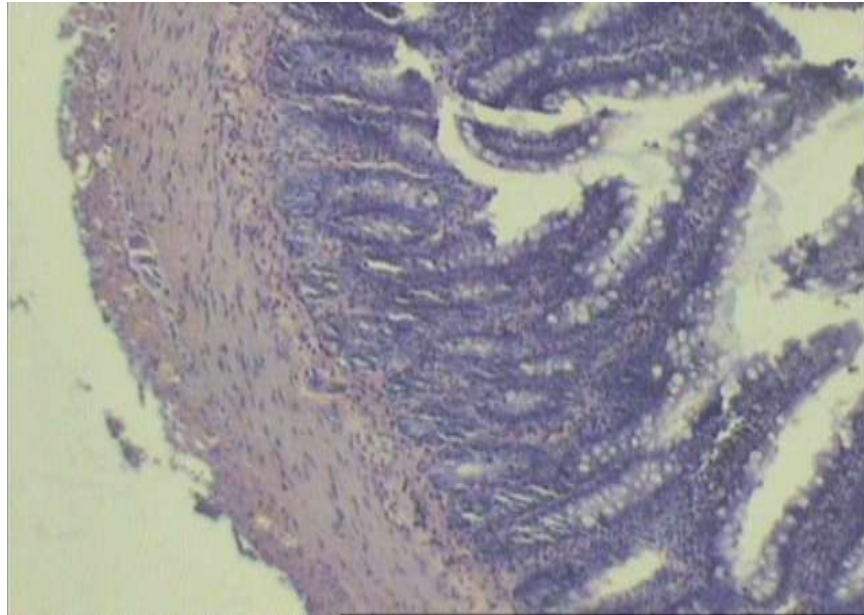


Рис. 3.14. Гістологічна структура стінки кишки тварини (контроль). Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 200.

Ворсинки представлені виростами слизової оболонки, в основі яких розташована сполучна тканина власної пластинки, в якій зустрічаються поодинокі гладком'язові клітини. Поверхня ворсинки вкрита циліндричним епітелієм, у складі якого розрізняють три різновиди епітеліальних клітин: стовпчасті епітеліоцити, келихоподібні клітини та кишкові ендокриноцити. Стовпчасті епітеліоцити ворсинок становлять основну частку епітеліального пласта ворсинки. Це високі циліндричні клітини, які містять ворсинки на апікальній поверхні.

Келихоподібні клітини та ендокриноцити поодинокі розкидані на поверхні ворсинок в оточенні стовпчастих епітеліоцитів з облямівкою (див. рис. 3.14). Крипти – трубчасті вrostання містять стовпчасті клітини з облямівкою, келихоподібні клітини та ендокриноцити, клітини Панета, розташовані групами біля дна крипт (це клітини призматичної форми). Зустрічається

достатня кількість стовпчастих епітеліоцитів без облямівки, які розміщуються в структурі ворсинок і крипт поряд із стовпчастими епітеліоцитами.

Власна пластинка слизової оболонки тонкої кишки утворена пухкою сполучною тканиною, у якій багато еластичних та ретикулярних волокон, сплетень гемо- і лімфокапілярів. Скупчення лімфоцитів утворюють тут поодинокі або згруповані лімфатичні вузлики.

При дослідженні структури кишки у тварин звертали увагу на епітеліальну вистілку, кровоносні та лімфатичні капіляри, інтерстиціальний простір, клітини сполучної тканини.

У тварин у стадії компенсації ми спостерігали збереження цілісності епітеліальної вистілки слизової оболонки тонкої кишки. Але поряд із цим знижувалась кількість бокаловидних клітин та інтраепітеліальних лімфоцитів (рис. 3.15). У власній пластинці слизової оболонки мали місце лише тенденції до збільшення числа макрофагів і кількості тучних клітин.

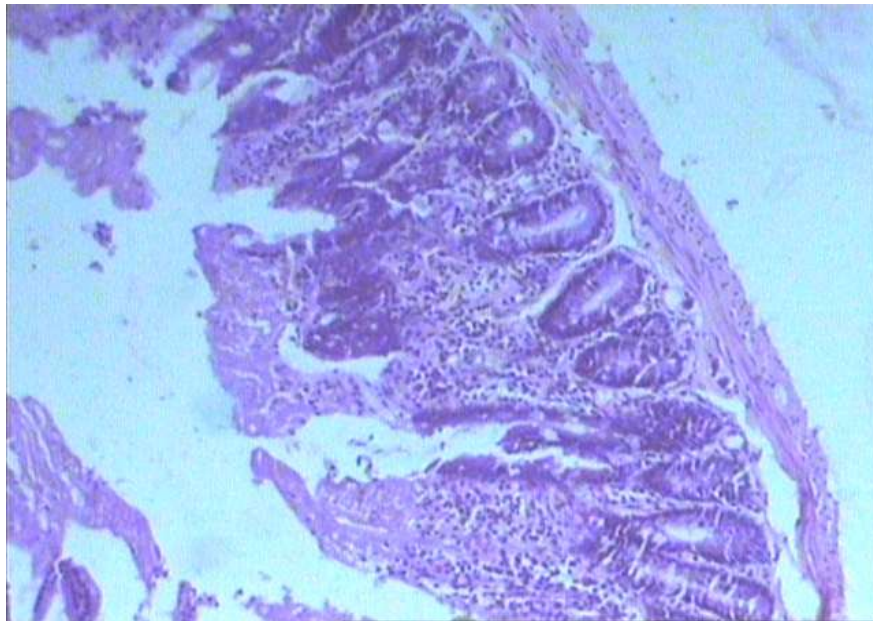


Рис. 3.15. Структура тонкої кишки тварин в стадії компенсації. Зменшення кількості бокаловидних клітин та інтраепітеліальних лімфоцитів у криптах. Набряк слизової оболонки. Забарвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

В стінці кишки виявлялись множинні судини, з добре вираженою м'язовою стінкою, а також пов'язані із стінками судин, розміщених у різних напрямках із гладком'язовими клітинами. В стромі залозистого компоненту відмічалась виражена запальна, переважно лімфоплазмоцитарна інфільтрація, на окремих ділянках із значною кількістю еозинофільних лейкоцитів. Пошкодження в мікроциркуляторному руслі характеризувалися яскравістю морфологічних змін. На напівтонких зрізах відмічалось різке повнокрів'я капілярів і венул, подекуди спостерігались «монетні стовпчики» із еритроцитів.

Процес адгезії та агрегації тромбоцитів нерідко співставляється із морфо-функціональними змінами та преципітацією фібрину на їх поверхні, складаючи в сукупності феномен метаморфоза, тобто агрегація стає незворотною.

В стадії субкомпенсації судинні зміни в першу чергу проявлялись розходженням ендотеліальних клітин або злущуванням їх і появою дефектів, через яких виникав вихід плазми та формених елементів крові (рис. 3.16.) В свою чергу грубі пошкодження ендотелію викликали захисну реакцію – адгезію тромбоцитів в ділянках деструкції. Зовнішньосудинні пошкодження характеризувалися виходом рідкої частини крові і окремих формених елементів в периваскулярний простір.

При дослідженні організації ентероцитів кишкових ворсинок і крипт тварин спостерігалось збільшення висоти і кількості епітеліоцитів а також тенденція до зростання об'ємної щільності внутрішньоклітинних органел.

В стадії декомпенсації підвищення проникливості судин слизової оболонки тонкої кишки супроводжувалося значним набряком строми ворсинок і осередковими геморагіями. Ворсини укорочувались та розширювались. Стовпчасті ентероцити при цьому зазнавали дистрофічних та некробіотичних змін. В цитоплазмі розвивалась переважно гіаліново-крапельна та гідропічна дистрофія. Це завершувалось десквамацією та оголенням базальної мембрани з розвитком множинних ерозій.

Місцево, в слизовій оболонці спостерігається гіперплазія лімфоїдної тканини із приєднанням ексудативного запалення з переважанням

нейтрофілів у ексудаті. Аналогічні зміни спостерігались в серозній оболонці, де також відмічався набряк та клітинна інфільтрація (рис. 3.17).

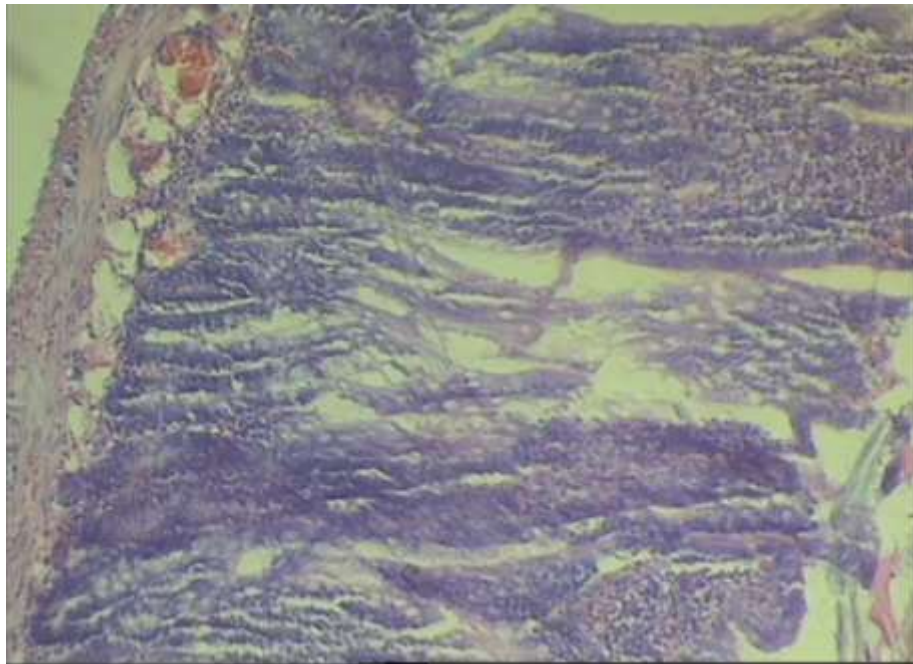


Рис. 3.16. Структура стінки тонкої кишки при моделюванні перитоніту. Стадія субкомпенсації. Множинні діapedезні крововиливи в периваскулярний простір слизової оболонки. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. X 180.

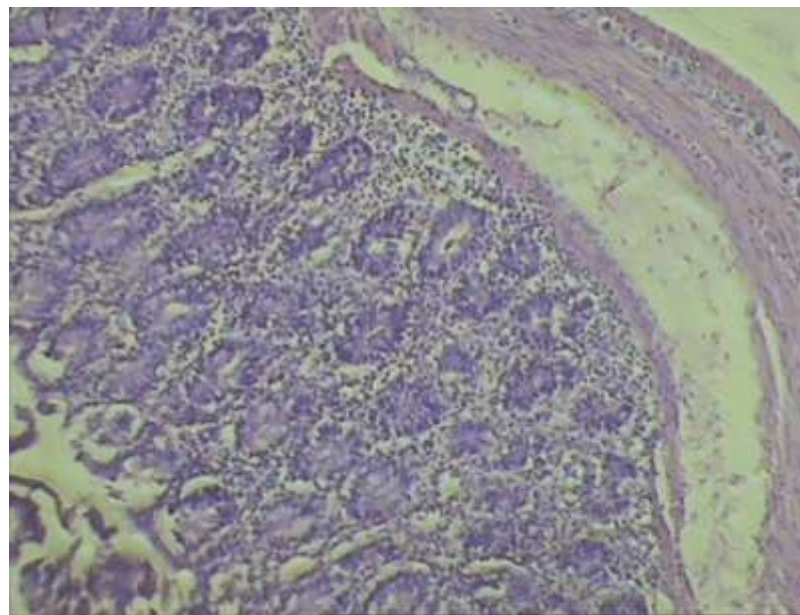


Рис. 3.17. Структура стінки тонкої кишки при моделюванні перитоніту. Стадія декомпенсації. Ексудативне запалення з переважанням нейтрофілів у ексудаті, набряк. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. X 180.



Ворсини слизової оболонки розширювались і укорочувались за рахунок дифузної лімфо-гістіоцитарної інфільтрації стромы. Капіляри ворсин паретично розширювались і спричиняли множинні діapedезні крововиливи. Спостерігався вогнищевий некроз поверхневого епітелію.

### **3.2. Активність метаболічних процесів у стінці тонкої кишки в умовах змодельованого поширеного перитоніту**

Нами зафіксовано значні зміни показників, що характеризують активність процесів ліпідної пероксидації в умовах змодельованого поширеного перитоніту (табл. 3.1). Так, концентрація ДК через 24 години після моделювання патології зростає у 2,5 рази у порівнянні з здоровими тваринами і становила  $(5,85 \pm 0,18)$  ум. од/л,  $p < 0,01$  на 36-ту год від початку експерименту цей показник ще більше зріс і був у 2,7 рази вищий за норму. Аналогічні зміни, однак дещо менше виражені, відмічені нами і стосовно ТБК-активних продуктів переокиснення ліпідів. На 24-ту год експерименту показник ТБК-активних продуктів був у 1,8 рази вищий від показників інтактних тварин і становив  $(29,7 \pm 1,1)$  мкмоль/л. До 36-ої год цей показник становив  $(33,7 \pm 1,4)$  ммоль/л, що у 2,1 рази вище за норму. Менш виражені зміни активності ТБК-реагуючих продуктів по відношенню їх попередників дієнових кон'югатів можуть свідчити про їх часткове використання організмом в якості енергетичних субстратів в умовах дефіциту енергії.

Як відомо, концентрація продуктів ліпідної пероксидації є результатом від активності їх утворення та блокування цього процесу системою антиоксидного захисту. Нами зафіксовано значні відхилення показників активності ферментної ланки антиоксидного захисту (табл. 3.2). Один з ключових ферментів, що бере участь у дисмутації супероксидних аніон-радикалів – ініціаторів ланцюга вільнорадикального окиснення – супероксиддисмутаза на 24-ту год мав дещо вищу активність, ніж у нормі, що можна вважати компенсаторною реакцією на різке зростання вільнорадикальних субстратів

даного ензиму. На 36-ту год ми спостерігали дещо іншу картину – активність ферменту достовірно знижувалася і становила 81,8 % від норми. Це, на нашу думку, вказує на виснаження синтетичних резервів даного ензиму і є прогностично несприятливою ознакою.

Таблиця 3.1

**Показники ліпопероксидації у тварин з експериментальним перитонітом та корекцією емоксипіном, (M±m)**

Показник	Інтактні тварини, n=8	Тварини з експериментальним перитонітом		Тварини з експериментальним перитонітом, яким проводили корекцію емоксипіном	
		24 год, n=8	36 год, n=8	24 год, n=8	36 год, n=8
ДК, ум.од./л	2,33± 0,12	5,85± 0,18*	6,18± 0,24*	4,22± 0,22 <sup>§</sup>	3,86± 0,18 <sup>§</sup>
ТБК-активні продукти, мкмоль/л	16,4± 0,9	29,7± 1,1*	33,7± 1,4*	21,2± 1,1 <sup>§</sup>	23,4± 1,5 <sup>§</sup>

1. \* – p<0,05 у порівнянні з інтактними тваринами;  
2. <sup>§</sup> – p<0,05 у порівнянні з тваринами з експериментальним перитонітом.

Цікаві результати ми отримали при дослідженні каталазної активності. Визначення даного ферменту в еритроцитах показало результати аналогічні до тих, які мали місце при дослідженні СОД. Однак у плазмі крові каталазна активність різко зростала і на 24 год була в 1,7 а до 36-ої год – у 2 рази вищою, ніж аналогічний показник здорових тварин. Ми вважаємо, що це є свідченням пошкодження еритроцитарних мембран і виходу каталази у плазму.

Активність ще одного, дуже важливого ферменту антиоксидного захисту – Г-6-ФДГ була достовірно нижчою від рівня інтактних тварин вже на 24 год від початку експерименту і становила (5,32±0,43) ммоль НАДФН/хв×г Нв. До 36-ої год активність ензиму знижувалась ще більше і досягала рівня 64 % від норми.

**Показники антиоксидантної системи у тварин з експериментальним перитонітом та корекцією емоксипіном, (M±m)**

Показник	Досліджувана рідина	Інтактні тварини, n=8	Тварини з експериментальним перитонітом		Тварини з експериментальним перитонітом, яким проводили корекцію емоксипіном	
			24 год, n=8	36 год, n=8	24 год, n=8	36 год, n=8
СОД, ум.од/(г Hb)	еритроцити	0,88±0,02	0,56±0,03*	0,52±0,02*	0,68±0,03 <sup>§</sup>	0,72±0,04 <sup>§</sup>
КТ, мкат/(10 <sup>12</sup> ер.)	еритроцити	25,4±0,86	15,3±0,64*	13,2±0,72*	22,1±0,78 <sup>§</sup>	19,6±0,92 <sup>§</sup>
КТ, мкат/л	плазма	18,5±0,8	32,8±1,1*	36,4±1,4*	24,6±1,2 <sup>§</sup>	28,3±1,3 <sup>§</sup>
Г-6-ФДГ, ммоль НАДФН/(хв×г Hb)	еритроцити	8,06±0,86	5,32±0,43*	5,18±0,38*	6,84±0,66 <sup>§</sup>	6,38±0,46 <sup>§</sup>
ГП, ммоль GSH/(хв×г Hb)	еритроцити	29,3±1,4	18,7±1,3*	17,4±1,4*	24,2±1,0 <sup>§</sup>	25,4±1,2 <sup>§</sup>
ГР, мкмоль НАДФН/(10 <sup>12</sup> ер.)	еритроцити	56,4±2,8	44,6±2,4*	40,4±3,1*	50,2±2,6 <sup>§</sup>	51,6±2,4 <sup>§</sup>

1. \* – p<0,05 у порівнянні з інтактними тваринами;  
2. <sup>§</sup> – p<0,05 у порівнянні з тваринами з експериментальним перитонітом.

Оскільки даний фермент є основним у системі відновлення НАД, нам важливо було дізнатися, як буде поводити себе глутатионова ланка антиоксидантної системи, для якої НАДН є основним відновним еквівалентом. Нами зафіксовано достовірне зниження ГП на 24-ту год від початку моделювання експериментального перитоніту. Цей показник становив (18,7±1,3) ммоль GSH/хв×г Hb, що складало 64 % від рівня інтактних тварин. Це означає, що продукти вільнорадикального окиснення не можуть відновлюватися на стадії подовження ланцюга і можуть започатковувати нові ланцюги ліпопероксидації. До 36-ої год активність ферменту зазнавала ще більших змін і стано-

вила 59 % від норми. Знижувалась також активність ще одного ензиму глутатіонової ланки системи антиоксидного захисту – глутатіонредуктази. На 24 год від початку експерименту вона становила  $(44,6 \pm 2,4)$  НАДФН/ $10^{12}$  еритроцитів, що складало 79 % від норми, а до 36-ої год цей показник знизився до  $(40,4 \pm 3,1)$  (70 % від рівня інтактних тварин).

Таким чином, за експериментального перитоніту нами зафіксовано значне порушення співвідношення у системі ПОЛ/АОС, яке виражалось активацією процесів ліпідної пероксидації та зміною активності ферментної ланки системи антиоксидного захисту, для якої характерною була початкова активація та подальше пригнічення активності ключових ферментів антиоксидантної системи.

Ще одним параметром, який характеризує перебіг інтоксикаційного та дисметаболичного синдрому є вираженість процесів ендогенної інтоксикації. Відомо, що багато патологічних станів супроводжуються розвитком ендогенної інтоксикації, яку можна охарактеризувати як поліетіологічний і поліпатогенетичний синдром, зумовлений накопиченням в тканинах і біологічних рідинах ендогенних токсичних субстанцій – надлишку продуктів нормального або спотвореного метаболізму. У своїх дослідженнях ми встановили, що концентрація основних маркерів вираженості інтоксикаційного синдрому – молекул середньої маси достовірно зростає вже до 24-ої год від моменту моделювання експериментального перитоніту (табл. 3.3). Так, рівень МСМ<sub>1</sub> був вищим на 74,5 %, а МСМ<sub>2</sub> – на 69 % від інтактних тварин, а до 36-ої год він зростав ще більше і становив відповідно 189 % та 178 % від норми. Оскільки рівень МСМ залежить з одного боку від інтенсивності розпаду біополімерів, а з іншого – від швидкості їх виведення через нирки, ми можемо думати про порушення обох складових цього процесу.

Основними компонентами фракції МСМ є середньомолекулярні пептиди. Розпад білкових молекул, наслідком якого є утворення середньомолекулярних пептидів, відбувається за дії протеїназ.

**Показники ендогенної інтоксикації у тварин з експериментальним перитонітом та корекцією емоксипіном, (M±m)**

Показник	Дослід жувана рідина	Інтактні тварини, n=8	Тварини з експериментальним перитонітом		Тварини з експериментальним перитонітом, яким проводили корекцію емоксипіном	
			24 год, n=8	36 год, n=8	24 год, n=8	36 год, n=8
МСМ <sub>1</sub> , ум. од. екст.	плазма	0,246± 0,006	0,428± 0,008*	0,464± 0,007*	0,352± 0,006 <sup>§</sup>	0,346± 0,007 <sup>§</sup>
МСМ <sub>2</sub> , ум. од. екст.	плазма	0,287± 0,008	0,484± 0,009*	0,512± 0,011*	0,372± 0,008 <sup>§</sup>	0,446± 0,009 <sup>§</sup>
α <sub>2</sub> -М, г/л	плазма	1,83± 0,04	1,26± 0,03*	0,94± 0,04*	1,52± 0,04 <sup>§</sup>	1,64± 0,03 <sup>§</sup>
1. * – p<0,05 у порівнянні з інтактними тваринами; 2. <sup>§</sup> – p<0,05 у порівнянні з тваринами з експериментальним перитонітом.						

Важливим інгібітором протеїназ є α<sub>2</sub>-макроглобулін (α<sub>2</sub>-М), який утворює комплекси з протеїназами всіх класів: сериновими, тіоловими, металозалежними та кислими. Він здатен пригнічувати активність більшості протеїназ широкого спектру дії, таких, як еластаза, катепсин G, бактерійні та лейкоцитарні протеїнази. α<sub>2</sub>-М бере участь у видаленні ендогенних і екзогенних активованих протеїназ із крові, в імунній відповіді організму і метаболізмі сполучної тканини. Нами зафіксовано значне зниження α<sub>2</sub>-М у тварин з експериментальним перитонітом. Так, на 24 год експерименту цей показник становив (1,26±0,03) г/л, що у 1,5 рази нижче, ніж у інтактних тварин. Через 36 год експерименту рівень α<sub>2</sub>-М ще більше знизився і становив (0,94±0,04) г/л (у 1,9 рази нижче за норму), що вказує на виражену активацію розпаду білків за умов експериментального перитоніту.

З метою корекції порушень метаболічних процесів, які мали місце за експериментального перитоніту нами було застосовано емоксипін, який має антиоксидантну дію, стабілізує клітинну мембрану, пригнічує агрегацію

тромбоцитів і нейтрофілів, має фібринолітичну активність, збільшує вміст циклічних нуклеотидів у тканинах, зменшує проникність судинної стінки.

Отримані нами результати вказують на виражену позитивну дію цього препарату. Так, емоксипін знижував інтенсивність ліпідної пероксидації, про що свідчить зменшення концентрації ДК в 1,4 рази через 24 год та 1,6 рази через 36 год у порівнянні з групою тварин з експериментальним перитонітом. Концентрація ТБК-активних продуктів також зменшувалась в 1,4 рази у відповідні терміни експерименту, що вказує на виражену антиоксидантну активність препарату і попередження при його застосуванні гіперактивності ПОЛ.

Активність ферментів антиоксидного захисту також зазнавала позитивних змін. Супероксиддисмутазна активність еритроцитарних мембран на першу добу не зазнавала суттєвих змін у порівнянні з ураженими тваринними, проте на 36-у год спостерігалось достовірне її зростання в 1,2 рази. Аналогічно змінювалась каталазна активність в еритроцитах, однак її підвищення через 36 год від моделювання перитоніту досягало 49 %.

Активність каталази у плазмі крові навпаки, знижувалась в 1,4 рази відносно уражених тварин, що вказує на мембраностабілізуючу дію емоксипіну. Достовірне зростання нами відмічено і стосовно Г-6-ФДГ в 1,3 і 1,2 рази відповідно. Нормалізувалась і глутатіонова ланка системи антиоксидного захисту. Так, активність ГП зростала відповідно у 1,3 та 1,5 рази і на 36-ій год наближалась до рівня інтактних тварин. Глутатіонредуктазна активність також зростала, однак дещо менше, ніж ГП (відповідно в 1,1 та 1,3 рази через 24 і 36 год від початку експерименту).

Нормалізація процесів ліпідної пероксидації відобразилась і на вираженості синдрому ендогенної інтоксикації. Нами зафіксовано зниження вмісту МСМ<sub>1</sub> в 1,2 та 1,4 рази через 24 год та 36 год після моделювання гострого поширеного перитоніту та МСМ<sub>2</sub> в 1,3 і 1,2 рази відповідно до досліджуваних термінів. Окрім стабілізації мембран, на це впливає і зростання концентрації  $\alpha_2$ -М і, відповідно, пригнічення активності протеїназ. У нашому експерименті вміст  $\alpha_2$ -М зріс через 24 год в 1,2, а через 36 год в 1,7

рази у порівнянні з ураженими тваринами, яким корекція не проводилась.

Отже, проведене нами експериментальне дослідження дозволяє зробити такі висновки:

- при змодельованому гострому поширеному перитоніті морфологічні зміни є мультиоргани: дистрофічні та некротичні зміни в печінці, нирках, респіраторний дистрес-синдром, дистрофія міокарду, має місце синдром поліорганної дисфункції;
- за швидкістю незворотних змін можна виділити наступну етапність ураження внутрішніх органів: серце, легені, печінка, кишка;
- в умовах змодельованого гострого поширеного перитоніту відмічено значне порушення співвідношення у системі ПОЛ/АОС, яке виражалось активацією процесів ліпідної пероксидації та зміною активності ферментної ланки системи антиоксидного захисту, для якої характерною була початкова активація та подальше пригнічення активності ключових ферментів антиоксидантної системи;
- введення емоксипіну на фоні експериментального перитоніту сприяє нормалізації процесів ліпідної пероксидації, активації ферментів системи антиоксидного захисту, зменшенню вираженості ендогенної інтоксикації, що має позитивний ефект на перебіг патологічного процесу.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних працях [77; 78; 156].

## РОЗДІЛ 4

### ОЦІНКА СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ І ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ ПЕРЕБІГУ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОШИРЕНИМ ПЕРИТОНІТОМ

#### 4.1. Динаміка рівня маркерів активності некротичних процесів тонкої кишки, печінки і серця

У своїх працях Meakins J.L., Marshall J.C.(1986), Deitch E.A.(1992), Зільбер А.П. (1995) довели, що пусковою ланкою, “мотором”, “не дренованим абсцесом” поліорганної недостатності, є тонка кишка, що клінічно проявляється розвитком синдрому ентеральної недостатності. В зв'язку з цим окремі автори запропонували виділити другу стадію гострого поширеного перитоніту, як стадію гострої ентеральної недостатності (Чернов В.Н. та співавт., 1999).

Проте залишаються спірними питання значимості окремих ланок синдрому ентеральної недостатності в розвитку поліорганної дисфункції. Виявлена нами в експерименті черговість ураження життєвоважливих органів та систем при гострому поширеному перитоніті вносить сумніви щодо ролі синдрому ентеральної недостатності, як пускової ланки поліорганної недостатності. Наведені дані спонукають до вивчення високоспецифічних маркерів тканинного ушкодження життєвоважливих органів та систем й розробки діагностично-лікувального алгоритму синдрому ентеральної недостатності.

З появою маркерів пошкодження з'явилися нові можливості для прижиттєвого дослідження активності некротичних процесів у життєво важливих органах, що дозволить глибше вивчити особливості патогенезу та ефективність різних методів лікування гострого поширеного перитоніту. Нами 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).

Дані рівня пошкодження маркерів тонкої кишки (I-FABP) наведено у табл. 4.1. У хворих з реактивною стадією ГПП до операції відмічено статистично недостовірне зростання рівня I-FABP на 74,5 % від показника у практично здорових осіб (контроль). В подальшому в післяопераційному періоді спостерігали зростання маркера на 120,6 % на першу добу після операції, на 203,1 % – на третю добу, на 180,6 % – на п'яту добу і – на 110,7 % на сьому добу у порівнянні з контролем, при чому на третю і на п'яту добу показники статистично перевищували контрольний рівень I-FABP.

Таблиця 4.1

**Рівень I-FABP у хворих контрольної групи на гострий поширений перитоніт**

Стадія ГПП	N	I-FABP, нг·л <sup>-1</sup>				
		До операції	Після операції			
			1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
I	10	178,80±30,07	225,67±36,49 <sup>*</sup>	309,13±39,58 <sup>†</sup>	286,25±24,82 <sup>*,†</sup>	215,33±34,91 <sup>*</sup>
II	10	315,48±133,07	385,17±59,52 <sup>†</sup>	412,63±89,37 <sup>†</sup>	472,38±78,51 <sup>†</sup>	408,29±74,28 <sup>†</sup>
III	10	479,35±123,54 <sup>#,†</sup>	593,71±154,22 <sup>#,†</sup>	685,49±174,72 <sup>#,†</sup>	604,38±122,71 <sup>#,†</sup>	588,48±135,51 <sup>#,†</sup>
КОНТ-роль	10	102,41±50,53				
Примітки: 1. <sup>*</sup> - p<0,05 між показниками в реактивній і токсичній стадії ГПП; 2. <sup>#</sup> - p<0,05 між показниками в реактивній і термінальній стадії ГПП; 3. <sup>†</sup> - p<0,05 у порівнянні з контрольною величиною.						

У хворих з ГПП у токсичній стадії активність некротичних процесів в тонкій кишці за I-FABP на 77,0 % була більшою, ніж у пацієнтів з реактивною стадією ГПП, але статистично достовірно не відрізнялася між собою та з контрольною величиною. Проте в післяопераційному періоді

рівень I-FABP статистично достовірно перевищував контрольний показник на першу добу – 277,4 %, на третю – 304,0 %, п'яту – 362,7 % та на сьому – 300,1 %. В загальному активність некротичних процесів в ентероцитах у хворих в токсичній стадії ГПП була більшою ніж в реактивній і статистично достовірно відрізнялася на першу, п'яту і сьому добу.

Показники концентрації I-FABP в термінальній стадії ГПП були найбільшими як на момент поступлення, так і в післяопераційному періоді і статистично достовірно перевищували такі ж показники в реактивній та токсичній стадіях. Усім хворим з термінальною стадією перитоніту під час оперативного лікування виконано назогастроінтестинальну інтубацію кишки. Як бачимо виконання даної маніпуляції є досить травматичним і призводить до зростання рівня I-FABP на першу добу на 23,9 %, третю – 43,0 %, п'яту – 26,1 % і сьому – 22,8 % порівняно з рівнем маркера до операції, що свідчить про недостатню ефективність стандартних підходів до корекції синдрому ентеральної недостатності.

Не відмічено статистичної достовірності між показниками токсичної і термінальної стадій.

Аналізуючи некротичні процеси в печінці, відмічено, що в реактивній стадії ГПП відмічено максимальне ( $p < 0,05$ ) зростання L-FABP на першу добу – на 172,3 % у порівнянні з контролем, рівень якого поступово знижувався до рівня контрольної величини на сьому добу після операції (табл. 4.2).

В токсичній стадії ГПП відмічено аналогічну картину максимального зростання L-FABP на першу добу (до 204,6 %) й зниження цього показника до сьомої доби до рівня контролю.

У термінальній стадії захворювання рівень L-FABP відмічено значне зростання активності гепатоцитолізу. Знову ж максимальне зростання показника некротичних процесів в печінці припадає на першу добу (статистично достовірне зростання на 562,4 % порівняно з контролем, на 143,2 % порівняно з показником першої доби реактивної стадії ГПП та на 117,5 % більше порівняно з показником першої доби токсичної стадії ГПП).

В подальшому на третю, п'яту, сьому добу післяопераційного періоду нами відмічено утримування високих показників некротичних процесів в печінці порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), хоча рівень L-FABP в дані строки знижувався більше ніж в два рази порівняно з показником на першу добу після операції. Варто зазначити, що концентрація L-FABP на п'яту і сьому добу статистично достовірно перевищувала аналогічний показник у хворих з токсичною стадією ГПП.

Таблиця 4.2

**Рівень L-FABP у хворих контрольної групи на гострий поширений перитоніт**

Стадія ГПП	N	L-FABP, нг·л <sup>-1</sup>				
		До операції	Після операції			
			1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
I	10	1056,53 ±342,55	1762,73± 347,81 <sup>†</sup>	1273,27± 426,94	931,57± 355,19	689,35± 392,24
II	10	872,93± 349,49	1971,73± 459,31 <sup>†</sup>	1498,62± 517,38	722,77± 305,49	648,55± 228,59
III	10	1603,56± 357,27 <sup>†</sup>	4286,34± 984,38 <sup>*, #, †</sup>	2302,86± 827,81 <sup>†</sup>	1658,39± 329,57 <sup>*, †</sup>	1814,85± 490,48 <sup>*, †</sup>
контр оль	10	647,44±256,82				

Примітки: 1.<sup>#</sup> -  $p < 0,05$  у порівнянні між показниками в термінальній і реактивній стадії ГПП;  
 2.<sup>\*</sup> -  $p < 0,05$  у порівнянні між показниками в термінальній і токсичній стадії ГПП;  
 3.<sup>†</sup> -  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною величиною.

Динаміка активності некротичних процесів в кардіоміоцитах у процесі хірургічного лікування була наступною. У хворих з ГПП в реактивній стадії концентрація H-FABP до операції достовірно не відрізнялась від контролю. Проте, вже на першу добу після операції нами відмічено статистично достовірне зростання маркера H-FABP на 226,1 % порівняно з контролем і на 173,6 % у порівнянні з показником до операції. В подальшому рівень H-

FABP поступово знижувався до величин, які достовірно не відрізнялись від контролю.

У пацієнтів з токсичною та термінальною стадією гострого поширеного перитоніту вже до операції концентрація маркера пошкодження кардіоміоцитів блискавично зростала у 7,6 рази і у в 11,4 рази відповідно, порівняно з контролем, причому дані показники статистично достовірно відрізнялись від контролю та між показниками у реактивній, токсичній та термінальній стадіях (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Рівень Н-FABP у хворих контрольної групи на гострий поширений перитоніт**

Стадія ГПП	N	Н-FABP, нг·л <sup>-1</sup>				
		До операції	Після операції			
			1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
I	10	1012,83 ± 378,77 <sup>*</sup>	2769,47 ± 739,81 <sup>*,†</sup>	2184,61 ± 837,12 <sup>*</sup>	1843,39 ± 698,35 <sup>*</sup>	1482,48 ± 627,66 <sup>*</sup>
II	10	6482,67 ± 969,82 <sup>§,†</sup>	12561,36 ± 2759,96 <sup>†</sup>	5879,24 ± 1351,84 <sup>§,†</sup>	6399,25 ± 2118,63 <sup>†</sup>	4872,56 ± 1447,70 <sup>†</sup>
III	10	9677,36 ± 687,59 <sup>#,†</sup>	14164,33 ± 3563,28 <sup>#,†</sup>	12762,46 ± 2154,78 <sup>#,†</sup>	10928,50 ± 3658,92 <sup>#,†</sup>	8746,56 ± 2768,45 <sup>#,†</sup>
КОНТ-роль	10	849,57 ± 324,32				

Примітки: 1.\* - p<0,05 між показниками в реактивній і токсичній стадії ГПП;  
 2.§ - p<0,05 між показниками в токсичній і термінальній стадії ГПП;  
 3.# - p<0,05 між показниками в реактивній і термінальній стадії ГПП;  
 4.† - p<0,05 у порівнянні з контрольною величиною.

На першу добу після операції у пацієнтів з токсичною стадією ГПП концентрація Н-FABP, сягаючи свого піку, достовірно зростала на 93 %, проте відразу на третю добу зменшувалася в 2,1 рази в порівнянні з показником на першу добу після операції, не достовірно змінюючись на п'яту, сьому добу післяопераційного періоду. Нами відмічено статистично

достовірно більші показники концентрації Н-FAВР у пацієнтів з токсичною стадією у порівнянні з аналогічними показниками в хворих з реактивною стадією ГПП і з показником у практично здорових осіб.

Найбільш вираженою активність некротичних процесів в кардіоміоцитах була у пацієнтів з термінальною стадією ГПП. На першу добу після операції концентрація Н-FAВР сягала свого максимуму в 16,7 рази більше ніж в контролі. В послідууючому відмічалось стійке утримування показника пошкодження тканин серця на високому рівні: на третю добу в 15,0 рази більше порівняно з контрольною групою, на п'яту – у 12,9 рази, на сьому – 10,3 рази. При порівнянні концентрації Н-FAВР у пацієнтів токсичної та термінальної стадії ГПП виявлено, що в останніх даний показник статистично більший до операції та на третю добу післяопераційного періоду, а в порівнянні з пацієнтами з реактивною стадією ГПП протягом всього терміну спостереження.

Серед померлих хворих, яким проводили визначення маркерів пошкодження було двоє пацієнтів з першої (контрольної) групи спостереження. Хворий з діагнозом: Хвороба Крона. Множинні перфорації тонкої кишки. Розлитий фібринозно-гнійний перитоніт. Ендотоксичний шок. ІІІ. Тромбоемболія легеневої артерії і хвора з гострою тонкокишковою непрохідністю на ґрунті внутрішнього защемлення, декомпенсації. Розлитий серозно-фібринозний перитоніт. Інфекційно-токсичний шок. Поліорганна недостатність. ІХС. Кардіосклероз, синусова тахікардія, екстрасистолія, аритмія. СН – ІІ ст. Лікарняна двобічна нижньодольова пневмонія.

Для аналізу динаміки активності некротичних процесів за вивченими нами маркерами пошкодження у хворих з реактивною стадією ГПП нами побудовано графіки зростання концентрації I-FAВР, L-FAВР, Н-FAВР відносно рівня у сироватці крові практично здорових осіб (рівень маркера пошкодження у практично здорових осіб взято за 1). Як бачимо з рис. 4.1, у хворих з реактивною стадією ГПП пік активності некротичних процесів зафіксовано на першу добу післяопераційного періоду в кардіоміоцитах та

гепатоцитах. Рівень I-FABP сягав свого піку на третю добу після операції. Максимальні значення цих показників не перевищували 3,5 рази від показників у практично здорових осіб.

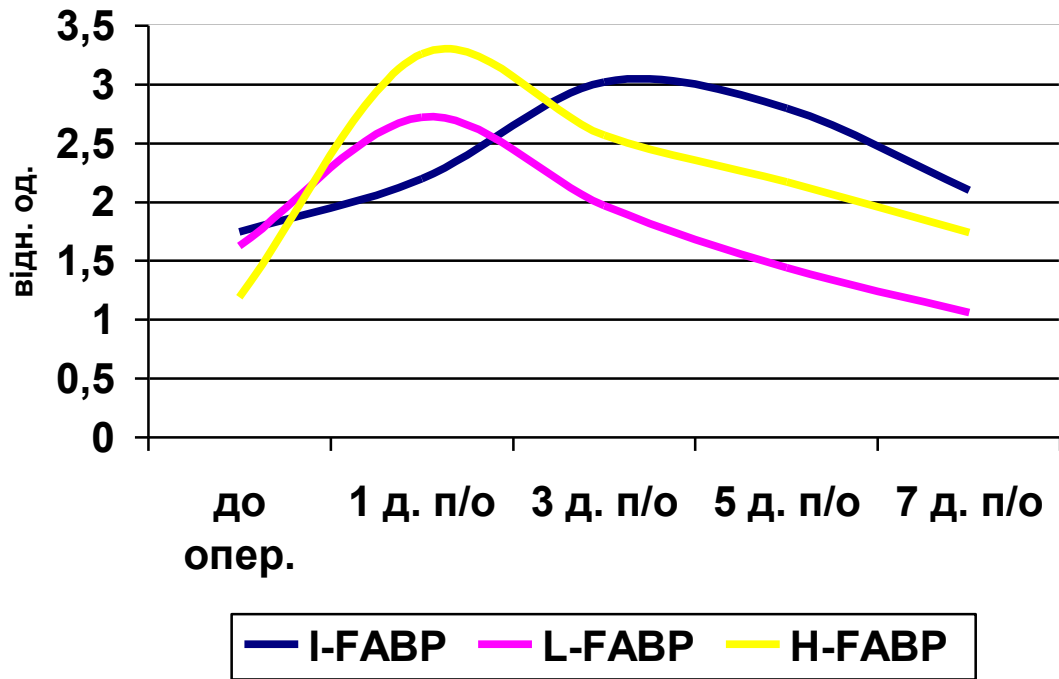


Рис. 4.1. Динаміка активності некротичних процесів у хворих з реактивною стадією ГПП

В токсичній стадії ГПП найбільш вираженою активність некротичних процесів була в кардіоміоцитах протягом всього терміну спостереження (рис. 4.2). Рівень H-FABP в одиницях відносно контролю (практично здорові) до операції перевищував рівень інших маркерів пошкодження більше як у два рази, а на першу добу після операції більше ніж в три рази. В подальшому відмічалось стрімке зниження активності некротичних процесів в кардіоміоцитах, проте і на сьому добу після операції перевищував контрольний показник у 5,7 рази.

Пік активності некротичних процесів в гепатоцитах припадав на першу добу післяопераційного періоду з поступовим зниженням його рівня до сьомої доби. Рівень маркера пошкодження тонкої кишки поступово зростав

до п'ятої доби післяопераційного періоду і навіть на сьому добу перевищував контрольний показник в чотири рази.

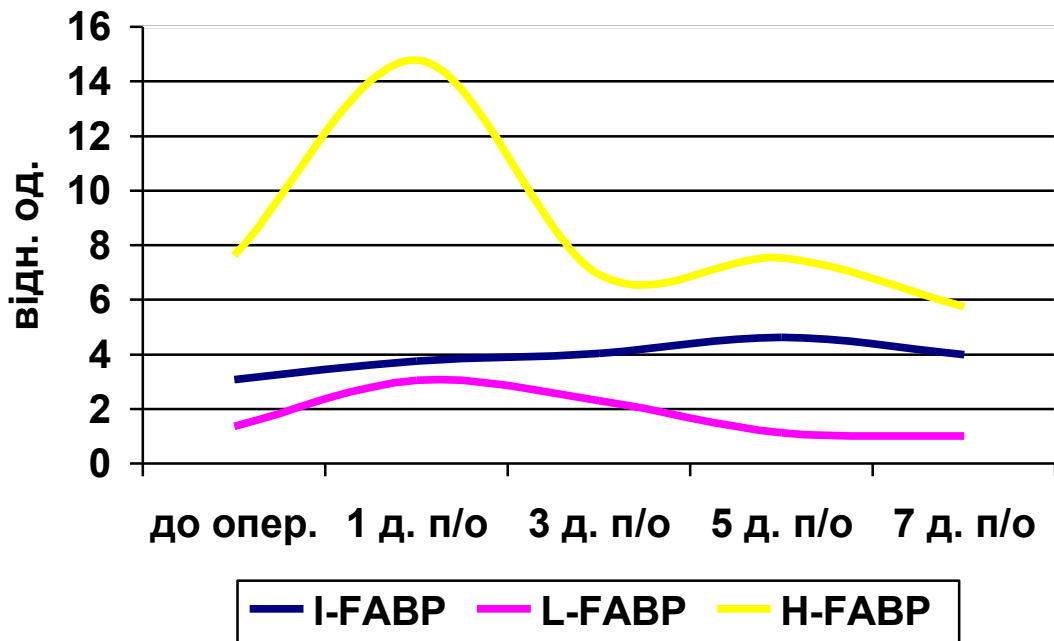


Рис. 4.2. Динаміка активності некротичних процесів у хворих з токсичною стадією ГПП.

Схожою динаміка рівня маркерів пошкодження була в термінальній стадії ГПП. Серед відмінностей слід вказати, що активність некротичних процесів була максимальною у порівнянні з пацієнтами в реактивній та токсичній стадіях. Найвищим відносно контролю був маркер пошкодження кардіоміоцитів. Пік концентрації H-FABP припадав на першу добу післяопераційного періоду. Проте на відміну від пацієнтів з токсичною стадією зниження даного показника було не стрімким і навіть на сьому добу після операції в 10,3 рази перевищував контрольну величину.

Рівень активності некротичних процесів в печінці був максимальним на першу добу і поступово знижувався і з четвертої доби залишався на тому ж рівні. Рівень I-FABP поступово збільшувався, досягаючи апогею на третю добу і в подальшому стабільно утримувався, в шість раз перевищуючи норму. Це свідчить про прогресуючу деструкцію стінки тонкої кишки, що

клінічно проявляється синдромом ентеральної недостатності в стадії декомпенсації.

Таким чином, найчутливішою ознакою некробіотичних процесів, що розвиваються при гострому поширеному перитоніті, є значне підвищення маркерів пошкодження внутрішніх органів (кишки, печінки, серця) в плазмі крові хворих. Виявлені зміни є підтвердженням структурних порушень, які є морфологічним субстратом розвитку поліорганної недостатності.

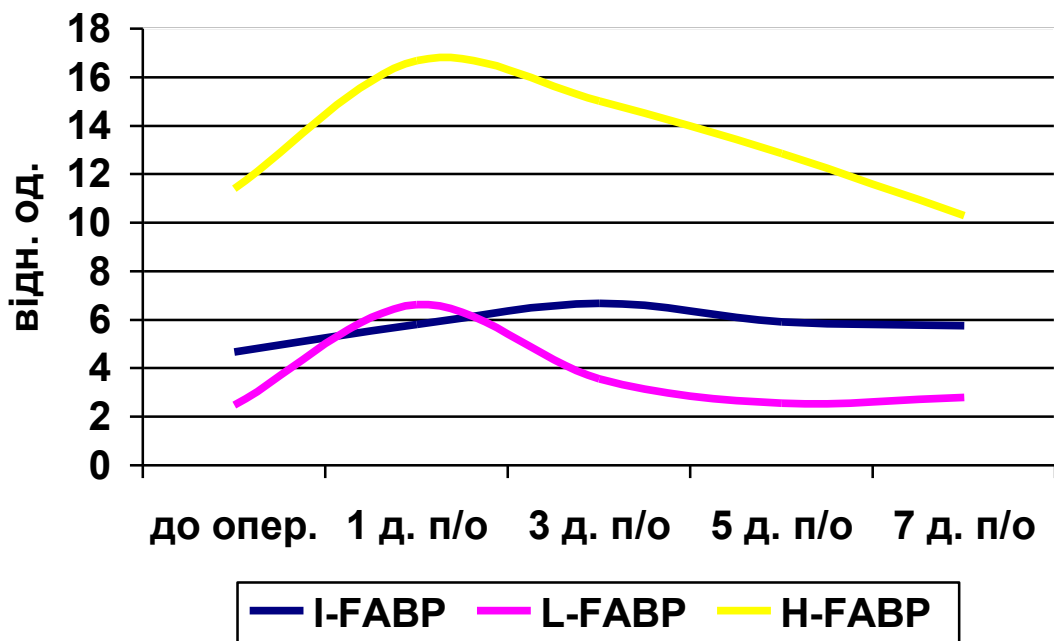


Рис. 4.3. Динаміка активності некротичних процесів у хворих з термінальною стадією ГПП.

Активність некротичних процесів в кардіоміоцитах була найвищою протягом всього терміну спостереження незалежно від стадії ГПП. При всіх стадіях захворювання пік H-FABP припадав на першу добу післяопераційного періоду. Максимальне підвищення L-FABP аналогічно припадало на першу добу, проте рівень цього показника відносно контролю був значно нижчим у порівнянні з маркером пошкодження кардіоміоцитів. Максимум активності некротичних процесів в слизовій тонкій кишці у хворих з реактивною стадією ГПП припадав на третю добу після операції, що



клінічно відповідала газовому періоду. У хворих з токсичною стадією ГПП концентрація I-FABP поступово зростала і була максимальною на п'яту добу після операції, що свідчить про важкість перебігу синдрому ентеральної недостатності. У хворих в термінальній стадії ГПП активність некротичних процесів в тонкій кишці за рівнем I-FABP була максимальною стабільно високою, що є підґрунтям для прогресування тяжкості синдрому ентеральної недостатності.

#### **4.2. Дані мікробіологічного моніторингу**

Мікробний фактор при перитоніті є пусковим механізмом складних, найчастіше незворотних порушень внутрішнього середовища організму. Проникнення мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності в лімфатичні шляхи і кров'яне русло обумовлює розвиток інтоксикації, інфекційно-токсичного шоку, абдомінального сепсису.

Ведуча роль в виникненні інтоксикації належить ендотоксину грам-негативної флори.

Високотоксичний ліпополісахаридний комплекс утворюється в результаті дезінтеграції мікробної клітини.

Інтоксикація, що з'являється в самому початку ГПП, не тільки підсилюється по мірі наростання запального процесу, але і в значній мірі моделює само запалення по інтенсивності і характеру. Пригнічуються захисні і регуляторні системи організму, знижується ефективність запалення, як захисно-приспосувального процесу.

Мікробіологічна екосистема тонкої кишки представлена сукупністю багатьох стабільних аутохтонних популяцій кишкових мікроорганізмів, що мають визначений ореал перебування. В верхньому і середньому відділах тонкої кишки є незначні популяції переважно факультативних аеробів і анаеробів і дріжджових грибів до ( $10^2 - 10^4$ ) КУО/мл. В дистальних відділах тонкої кишки (клубовій і зоні ілеоцекального кута) склад «мікробного

спектру» представлений сімейством факультативно-анаеробних мікроорганізмів, анаеробними біфідоїдами і фузобактеріями, а також бактероїдами в концентрації ( $10^5 - 10^7$ ) КУО/мл. Дистальніше ілеоцекального кута облігатні анаероби і факультативні анаероби представляють собою домінуючу частину екосистеми кишки, досягаючи концентрації до ( $10^{10} - 10^{12}$ ) КУО/мл. В товстій кишці понад чотирьохсот видів бактерій. Завдяки відсутності кисню і дуже низькому окисно-відновного потенціалу (-250 мВ, за даними Гаин Ю.М. и др., 2001), вона стає основним місцем існування анаеробів – вміст товстої кишки на 20 – 40 % складається із мікробних тіл до ( $10^{11} - 10^{12}$ ) КУО/г.

В 3,17 % мікробного росту не відмічено. У 96,8 % хворих висіяні різні штами аеробних та анаеробних мікроорганізмів (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

#### Частота виділення мікроорганізмів з черевної порожнини хворих з ГПП

Аероби			Анаероби		
Вид мікроорганізму	К-сть позитивних посівів	% до всіх аеробів	Вид мікроорганізму	К-сть позитивних посівів	% до всіх анаеробів
E. coli	69*	32,7	Bacteroides	63	69,2
Proteus	23*	10,9			
Serratia	2*	0,9	Eubacterium	6	6,6
Enterobacter	11*	5,2			
Citrobacter	3*	1,4	Fusobacterium	4	4,4
Edwardsiella	1*	0,6			
Hafnia	2*	0,9	Veilonelolla	3	3,3
Klebsiella	10*	4,7			
Staphylococcus	26	12,3	Peptococcus	5	5,5
Streptococcus	13	6,2			
Enterococcus	25	11,9	Peptostreptococcus	4	4,4
Ps. aeruginosa	17	8,0			
Acinetobacter	6	2,8	Clostridium	6	6,6
Neisseria	1	0,6			
Candida albicans	2	0,9			

Примітка: \* – Мікроорганізми відносяться до сімейства Enterobacteriaceae (57,4 % від всіх аеробних мікроорганізмів)

При поширеному перитоніті мікробний пейзаж включав в себе будь-яких представників мікроорганізмів, заселяючих кишку, за виключенням біфідобактерій. Ідентифіковано більше 200 штамів бактерій, що відносяться до 11 токсинічних груп: 5 видів анаеробних і 6 видів аеробних бактерій. Константними мікроорганізмами, що перепетують у вмісті черевної порожнини є кишкова паличка, бактероїди, превотели, стрептококи, стафілококи, бацили. Ці мікроорганізми та їх асоціації зумовлюють важкість перебігу запального процесу в черевній порожнині при поширеному перитоніті. Інші виділені мікроорганізми зустрічаються рідко і є асоціативною флорою. Запальний процес у всіх випадках викликався асоціаціями аеробних і анаеробних мікроорганізмів, що склалися з 3-4-5-6-7 видів мікроорганізмів. Частка анаеробних мікроорганізмів в мікробних асоціаціях склала 41,34 %, частка аеробних мікроорганізмів в мікробних асоціаціях 58,66 % (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

**Мікробний пейзаж кишкового вмісту залежно від розвитку поширеного перитоніту ( $M \pm m$ ), Ig КУО/мл**

Мікроорганізми	Стадія поширеного перитоніту		
	Реативна	Токсична	термінальна
<i>E. coli</i>	2,8 ± 0,19	4,4 ± 0,17	5,8 ± 0,18
<i>Bacillus anthracis</i>	2,1 ± 0,14	3,7 ± 0,20	5,1 ± 0,22
<i>Klebsiella</i>	2,0 ± 0,11	3,6 ± 0,12	5,1 ± 0,22
<i>Enterococcus</i>	2,9 ± 0,19	4,3 ± 0,16	5,2 ± 0,22
<i>Staphylococcus aureus</i>	2,7 ± 0,05	4,1 ± 0,12	5,1 ± 0,18

Константними мікроорганізмами в ексудаті черевної порожнини, що зумовлюють фазність перебігу реактивного, токсичного і термінального поширеного перитоніту є кишкова паличка (індекс сталості при токсичній і тер-

мінальній відповідно 26,56 % та 27,30 %) і баткароїдів (індекс сталості при токсичній і термінальній фазі відповідно – 26,56 % та 27,30 %) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Видовий і кількісний склад мікрофлори залежно від функції поширеного перитоніту ( $M \pm m$ ), Іг КУО/мл**

Мікроорганізми	Стадія поширеного перитоніту		
	реативна	токсична	термінальна
<i>E. coli</i>	4,6 ± 0,15	6,9 ± 0,21	8,1 ± 0,27
<i>Bacillus anthracis</i>	3,1 ± 0,14	6,2 ± 0,20	6,5 ± 0,11
<i>Proteus spp.</i>	–	–	6,8 ± 0,17
<i>Klebsiella</i>	–	4,9 ± 0,16	7,1 ± 0,21
<i>Enterococcus</i>	3,5 ± 0,12	6,1 ± 0,19	6,7 ± 0,21
<i>Staphylococcus aureus</i>	3,5 ± 0,13	5,3 ± 0,15	6,5 ± 0,19
<i>Lactobacterium spp.</i>	3,9 ± 0,15	5,6 ± 0,21	–
<i>Bacteroides fragilis</i>	4,4 ± 0,18	7,3 ± 0,23	8,1 ± 0,28
<i>Prevotella spp.</i>	3,6 ± 0,11	5,7 ± 0,22	7,8 ± 0,27
<i>Peptococcus spp.</i>	–	–	6,7 ± 0,21

Константними мікроорганізмами вмісту черевної порожнини є аероби та факультативні анаероби при реактивній фазі поширеного перитоніту (бацили з частотою зустрічаємості 18,76 %, кишковими паличками – 13,74 %, стрептококами – 15,36 %, стафілококами – 13,74 %).

За популяційним рівнем провідне значення в запальному процесі при реактивній фазі поширеного перитоніту мають кишкова паличка (5,90±0,23) КУО/мл і бактероїди (5,50±0,20) КУО/мл. Популяційний рівень інших мікроорганізмів (стрептококи, клебсієли, стафілококи) нижчий. Частота аеробів та факультативних анаеробів складає 70,94 %, анаеробів – 29,06 % з низьким ступенем бактеріальної контамінації черевної порожнини (табл. 4.7).

**Частота висівання штамів з вмісту ентерального зонда у хворих з поширеним перитонітом (реактивна фаза)**

Мікроорганізми	Частота		
E. coli	8	80,0	29,6
Enterobacter	2	20,0	7,4
Enterococcus	5	50,0	18,5
Bacillus anthracis	8	80,0	29,6
Staphylococcus aureus	3	30,0	11,1
Candida	1	10,0	3,7

При токсичній і термінальній стадії ГПП константними мікроорганізмами вмісту черевної порожнини також склали кишкова паличка та бактероїди, в два рази більшими індексами сталості в порівнянні із реактивною фазою перебігу поширеного перитоніту (табл. 4.8 та 4.9).

*Таблиця 4.8*

**Частота висівання штамів з вмісту ентерального зонда у хворих з поширеним перитонітом (токсична фаза)**

Мікроорганізми	Частота		
E. coli	1	50,0	14,2
Enterococcus	2	100,0	28,6
Bacillus anthracis	2	100,0	28,6
Staphylococcus aureus	2	100,0	28,6

За популяційним рівнем веде місце в запальному процесі черевної порожнини відіграють кишкова паличка і бактероїди в кількості  $(7,70 \pm 0,22)$  –  $(8,40 \pm 0,31)$  та  $(7,10 \pm 0,24)$  і  $(8,80 \pm 0,33)$ . Популяційний рівень інших мікроорганізмів (стафілококи, стрептококи, бацили, лактобактерії, превотели, протей, клебсієли  $(6,20 \pm 0,51)$  –  $(7,40 \pm 0,24)$  lg КУО/г (табл. 4.10).

**Колонізація бактеріями тонкокишкового вмісту у хворих з гострим поширеним перитонітом ( $M \pm m$ ), Ig КУО/мл**

Мікроорганізми	Стадія поширеного перитоніту	
	токсична	термінальна
E. coli	6,66 ± 0,40	8,4 ± 0,31
Enterobacter	5,80 ± 0,30	–
Enterococcus	6,20 ± 0,30	6,53 ± 0,38
Bacillus anthracis	6,10 ± 0,24	6,00 ± 0,20
Staphylococcus aureus	5,30 ± 0,90	7,13 ± 0,05
Candida	–	–
Загальна колонізація	6,81 ± 0,20	7,35 ± 1,09

Таблиця 4.10

**Видовий склад мікрофлори перитонеального ексудату при поширеному перитоніті**

Мікроорганізми	Частота зустрічання, %
E. coli	22,06
Proteus spp.	3,75
Klebsiella	5,63
Streptococcus spp.	8,92
Staphylococcus spp.	8,45
Bacillus	9,85
Bifidumbacterium	–
Lactobacterium	5,63
Bacteroidum	21,59
Prevotella spp.	11,26
Clostridium spp.	3,28

Ведуча мікрофлора – аероби і факультативні анаероби, з високим ступенем контамінації черевної порожнини.

Таким чином, фазність поширеного перитоніту характеризується поетапною зміною видового та кількісного складу мікрофлори. При реактивній стадії поширеного перитоніту домінуючою мікрофлорою є змішана флора: аероби, факультативні анаероби, анаеробні бактерії в контамінації близькій до епітелію значущої з низьким ступенем контамінації черевної порожнини. Навпроти, при токсичній і термінальній стадіях ГПП домінуючою мікрофлорою є анаероби і факультативно-анаеробна мікрофлора в етіологічно значущих контамінаціях, з високим ступенем бактеріальної контамінації черевної порожнини, тобто зміною фактора та кількості мікрофлори.

При проведенні мікробіологічного дослідження ексудату черевної порожнини у хворих на ГПП з I ст. СЕН забруднення черевної порожнини становило до 5 lg КУО/г (перфорації гастродуоденальних виразок до 18 год, перфорації товстої кишки, апендикса до 6 год і тонкої кишки без паралітичної непрохідності, гострий холецистит, післяопераційний перитоніт обумовлений жовчотечею з ложа жовчного міхура та дефектом жовчних протоків), при II ст. – від 5 lg КУО/г до 8 lg КУО/г (СЕН в стадії субкомпенсації – 5-8 lg КУО/г, а при декомпенсованому СЕН – більше 8 lg КУО/г) – відповідає високому рівню транслокації бактерій та токсинів з черевної порожнини у лімфу та кров, транслокації симбіотної мікрофлори з ШКТ у черевну порожнину та порталну систему, наявності ентеральної недостатності, як пускової ланки поліорганної недостатності (перфорації гастродуоденальних виразок більше 18 год, перфорації товстої кишки, апендикса більше 6 год. і тонкої кишки з стійкою паралітичною непрохідністю, післяопераційний перитоніт обумовлений неспроможністю швів анастомозів та порожнистих органів), а при III ст. СЕН – понад 8 lg КУО/г.

При I стадії ГПП у всіх хворих нами відмічено СЕН в стадії компенсації. При II стадії ГПП діагностовано СЕН в стадії субкомпенсації та

декомпенсації. Клінічно відмічається прогресування секвестрації рідини в черевну порожнину та просвіт кишки (за УЗД критеріями), наявність стійкого парезу кишки.

При III стадії залежності ГПП СЕН в стадії декомпенсації та тяжкий абдомінальний сепсис діагностовано у всіх пацієнтів, ПОН – у 94,4 %.

Таким чином, від рівня бактеріального забруднення буде залежати як прогнозування перебігу післяопераційного періоду у хворих з гострим поширеним перитонітом, так і подальша лікувальна тактика.

### **4.3. Оцінка рівня ендогенної інтоксикації**

При обстеженні хворих контрольної групи нами встановлено значну активацію процесів ліпідної пероксидації (табл. 4.11). На це вказує зростання вмісту ДК в 1,5 рази при дослідженні до операції. Через 6 год після оперативного втручання рівень ДК зріс у 2,3 рази від норми і досягнув ( $5,86 \pm 0,06$ ) ум. од. У подальшому рівень ДК дещо знижувався, однак навіть на третю добу був в 1,4 рази вищим за норму. Аналогічні зміни нами зафіксовано і стосовно ТБК-активних продуктів у крові, вміст яких до операції був в 1,9 рази вищим, ніж у нормі і становив ( $32,7 \pm 1,2$ ) мкмоль/л. У післяопераційний період вміст цих проміжних продуктів ліпопероксидації поступово знижувався, однак на третю добу перевищував в 1,5 рази рівень здорових осіб.

Показники ендогенної інтоксикації свідчать про значне наростання в організмі продуктів часткової деградації біополімерів (табл. 4.12).

Вміст молекул середньої маси достовірно зростав – МСМ1 в 1,4 рази, МСМ – в 1,3 рази. Після оперативного втручання спостерігалось подальше зростання цих продуктів відповідно в 1,9 рази від норми. До закінчення першої доби нами зафіксовано поступове зниження обох фракцій МСМ, однак навіть до третьої доби вони перевищували норму відповідно в 1,4 та 1,3 рази.



**Показники ліпопероксидації у хворих контрольної групи до та після оперативного лікування ( $M \pm m$ ,  $n=64$ )**

Показник	Досліджу-вана рідина	Нор-ма	До операції	Після операції		
				6 год	1-а доба	3-я доба
ДК, ум.од./л	сироватка	2,51±0,04	3,86±0,05*	5,86±0,06* <sup>§</sup>	5,22±0,04* <sup>§</sup>	3,78±0,05*
ТБК-активні продукти, кмоль/л	кров	16,8±0,5	32,7±1,2*	42,8±1,4* <sup>§</sup>	34,9±1,2*	25,6±1,1* <sup>§</sup>

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з нормою;  
2. § -  $p < 0,05$  у порівнянні з показником до операції.

**Показники ендогенної інтоксикації у хворих контрольної групи до та після оперативного лікування ( $M \pm m$ ,  $n=64$ )**

Показник	Досліджува на рідина	Норма	До операції	Після операції		
				6 год	1-а доба	3-я доба
МСМ <sub>1</sub> , ум. од. екст.	плазма	0,246±0,014	0,352±0,012*	0,486±0,015* <sup>§</sup>	0,417±0,014* <sup>§</sup>	0,342±0,014*
МСМ <sub>2</sub> , ум. од. екст.	плазма	0,296±0,016	0,382±0,016*	0,568±0,019* <sup>§</sup>	0,498±0,017* <sup>§</sup>	0,384±0,015*
$\alpha_2$ -М, г/л	плазма	3,45±0,08	2,41±0,06*	2,32±0,05*	2,63±0,05* <sup>§</sup>	2,96±0,06* <sup>§</sup>

Примітки: 1. \* -  $p < 0,05$  у порівнянні з нормою;  
2. § -  $p < 0,05$  у порівнянні з показником до операції.

Концентрація  $\alpha_2$ -М, який повинен протидіяти протеолізу, навпаки, знижувалась. Нами встановлено, що у хворих до операції вона становила  $2,41 \pm 0,06$ , що в 1,4 рази нижче за норму. Через 6 год після операції рівень цього білка незначно знизився, а через добу – знаходився майже на доопераційному рівні. На третю добу післяопераційного періоду рівень білка збільшився в 1,2 рази, досягнувши 85,7 % від норми, що, однак достовірно нижче за рівень здорових осіб.

#### 4.4. Динаміка активності антиоксидантної системи

Активність антиоксидантних ферментів також зазнавала значних змін (табл. 4.13). СОД у крові знижувалась у 2 рази до операції. У післяопераційний період активність ферменту спочатку дещо знизилась, однак до кінця першої доби була вже в 1,3 рази вищою за доопераційну. На 3-тю добу після операції активність СОД була в 1,5 рази вищою за доопераційну, однак була на 75 % нижчою від норми.

Таблиця 4.13

#### Показники ліпопероксидації у хворих контрольної групи до та після оперативного лікування (M±m, n=64)

Показник	Дослід-жувана рідина	Норма	До операції	Після операції		
				6 год	1-а доба	3-я доба
СОД, ум.од/(г Hb)	еритроцити	1,04± 0,05	0,51± 0,03*	0,48± 0,02*	0,62± 0,03*,\$	0,78± 0,03*,\$
КТ, мкат/(10 <sup>12</sup> ер.)	кров	24,3± 0,5	12,6± 0,4*	12,2± 0,4*	16,1± 0,5*,\$	19,3± 0,4*,\$
КТ, мкат/л	плазма	22,6± 0,4	37,4± 1,2*	48,6± 1,4*,\$	42,2± 0,9*,\$	34,7± 1,1*
Г-6-ФДГ, ммоль НАДФН/ (хв×г Hb)	еритроцити	8,32± 0,28	5,62± 0,09*	5,11± 0,12*,\$	6,26± 0,12*,\$	6,88± 0,16*,\$
ГП, ммоль ГSH/(хв×г Hb)	еритроцити	30,8± 4,7	20,8± 1,9	16,5± 1,4*	22,4± 1,6	25,3± 1,6
ГР, мкмоль НАДФН/ (10 <sup>12</sup> ер.)	еритроцити	58,3± 4,2	43,4± 3,1*	32,6± 3,3*,\$	39,5± 3,1*	46,3± 3,4*
Примітки: 1. * - p<0,05 у порівнянні з нормою; 2. § - p<0,05 у порівнянні з показником до операції.						

Каталазна активність еритроцитів до операції була також нижчою і становила (12,6±0,4) мкат/10<sup>12</sup> еритроцитів, що в 1,9 рази менше за норму. На 6-ту годину після операції ензимна активність майже не змінювалась, а у подальшому зростала і до третьої доби досягнула 79 % від рівня здорових осіб. Каталазна активність плазми крові достовірно зростала і до операції

була в 1,7 рази вищою за норму. Через 6 год після операції активність фермента і подалі зростала і в 2,1 рази перевищувала норму, що можна вважати наслідком операційної травми. У наступні терміни дослідження нами встановлено зниження ензимної активності, однак навіть до третьої доби вона в 1,5 рази перевищувала рівень здорових людей.

Активність ще одного антиоксидантного ферменту Г-6-ФДГ також достовірно знижувалась, становлячи в доопераційний період 67 % від норми. Через 6 год після операції активність ферменту зазнавала подальшого зниження, хоча воно і було недостовірним стосовно доопераційного періоду. З кінця першої доби активність Г-6-ФДГ дещо зростала і до третьої доби досягнула 82 % від норми, що, все ж, достовірно нижче від рівня здорових людей.

Значних змін зазнавала й глутатіонова ланка антиоксидантної системи. Активність ГП і ГР була нижчою за норму в 1,5 та 1,3 рази відповідно. На 6 год післяопераційного періоду активність ферментів і надалі знижувалась, однак до третьої доби спостерігалось часткове відновлення їх активності, проте до норми цей показник не приходив.

В цілому, результати проведених досліджень свідчать, що:

- активність некротичних процесів в кардіоміоцитах була найвищою протягом всього терміну спостереження незалежно від стадії ГПП, а пік концентрації H-FABP припадав на першу добу післяопераційного періоду;
- максимальне підвищення L-FABP аналогічно припадало на першу добу, проте рівень цього показника відносно контролю був значно нижчим у порівнянні з маркером пошкодження кардіоміоцитів;
- максимум активності некротичних процесів в слизовій тонкій кишці у хворих з реактивною стадією ГПП припадав на третю добу після операції, що клінічно відповідала газовому періоду, у хворих з токсичною стадією ГПП – на п'яту добу після операції, що свідчить про наявність синдрому ентеральної недостатності та важкість його перебігу. У хворих в термінальній стадії ГПП активність некротичних процесів в тонкій кишці

за рівнем I-FABP була максимальною високою і стабільно утримувалася протягом усього терміну спостереження, що є підґрунтям для прогресування тяжкості синдрому ентеральної недостатності;

- одним з основних патогенетичних механізмів пошкодження клітин у хворих на гострий поширений перитоніт є активація перекисного окислення ліпідів і зниження антиоксидантного захисту;
- у хворих на ГПП з I ст. СЕН забруднення черевної порожнини становило до 5 lg КУО/г, при II ст. – від 5 lg КУО/г до 8 lg КУО/г (СЕН в стадії субкомпенсації – 5-8 lg КУО/г, а при III ст. СЕН – понад 8 lg КУО/г, що відповідає високому рівню бактерійного забруднення і транслокації бактерій та токсинів з черевної порожнини у лімфу та кров, транслокації симбіотної мікрофлори з ШКТ у черевну порожнину та портальну систему.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних працях [79; 82; 157].

## **РОЗДІЛ 5**

### **КОРЕКЦІЯ СИНДРОМУ ПОЛІОРГАННОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА ЕТАПАХ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ГОСТРИМ ПОШИРЕНИМ ПЕРИТОНІТОМ**

За отриманими даними про активність некротичних процесів за динамікою рівня маркерів пошкодження тонкої кишки, печінки та серця у хворих з ГПП нами стверджено, що в етапності ураження внутрішніх органів перше місце займає ураження міокарду. А тому для підтвердження ролі серцевої дисфункції, як пускової ланки у розвитку поліорганної дисфункції в хворих на ГПП нами проведеного співставлення отриманих результатів лабораторних досліджень з клінічними проявами поліорганної дисфункції. Виділення пускової ланки у розвитку синдрому поліорганної дисфункції стане основою для патогенетичного обґрунтування комплексу лікувально-профілактичних заходів для його корекції.

#### **5.1. Патогенетичне обґрунтування комплексу лікувально-профілактичних заходів по корекції синдрому поліорганної недостатності**

В клінічних умовах для об'єктивізації тяжкості поліорганної дисфункції останнім часом широко використовуються шкали оцінки. До переваг останніх слід віднести можливість статистичної обробки результатів, об'єктивно оцінити ефективність запропонованого методу лікування.

Серед існуючих шкал ми віддали перевагу запропонованій у 1995 році Bernard G.R. та співавт. шкалі поліорганної дисфункції, яка передбачає оцінку порушення функціонування серцево-судинної, дихальної, видільної, центральної нервової систем та коагуляційного гомеостазу за кількістю тромбоцитів у периферичній крові у балах від 0 до 4. До даної шкали нами додано оцінку дисфункції печінки та легеневої дисфункції згідно класи-

фікації Чаленка В.В. При цьому при наявності від 6 до 10 балів відмічали помірно виражену ПОН, 11 балів та більше – виражені явища ПОН.

У хворих контрольної групи з ГПП в реактивній стадії нами не відмічено проявів поліорганної дисфункції. Мали місце ознаки порушення в серцево-судинній системі, які проявлялися тахікардією, гемодинамічно не значимими порушеннями ритму у вигляді поодиноких суправентрикулярних та шлуночкових екстрасистолій, що відповідало одному балу за шкалою Bernard G.R.

У хворих на ГПП з токсичною стадією захворювання виявлено, що на момент поступлення ПД складала три бали, в основному за рахунок дисфункції серцево-судинної системи, на другому місці за тяжкістю було відмічено зміни в дихальній системі (табл. 5.1). Отримані результати цілком відповідають результатам дослідження маркера пошкодження кардіоміоцитів у даної категорії хворих (див. розділ 4). При чому разом із зростанням рівня маркера Н-FABP відмічено достовірне зростання дисфункції серцево-судинної системи в 1,5 рази. На другу добу лікування діяльність серцево-судинної системи нормалізувалася, а з третьої доби післяопераційного періоду ознак серцево-судинної дисфункції не відмічалось.

На першу добу після операції відмічалось зростання дисфункції ЦНС, печінки та тромбоцитарної ланки гемостазу, при чому дисфункція ЦНС достовірно перевищувала показник до операції. В подальшому на другу добу післяопераційного періоду знижувалась і з п'ятої доби ознак дисфункції не спостерігали.

Наростання дисфункції печінки відмічали до третьої доби післяопераційного періоду з поступовим зниженням із поступовим зниженням до нуля на шосту добу після операції, при чому на третю та четверту добу показники дисфункції були статистично достовірно вищими ніж на момент поступлення.

Наростання дисфункції видільної системи відмічено до другої доби після операції, проте це не було статистично достовірним. На другу добу

після операції також припадав пік наростання дисфункції тромбоцитарного гемостазу, що достовірно перевищувало доопераційний рівень. З четвертої доби після операції ознак дисфункції видільної системи та тромбоцитарного гемостазу не спостерігали.

Таблиця 5.1

**Поліорганна дисфункція у хворих контрольної групи з токсичною стадією ГПП (n=64)**

	Бали за шкалою Bernard							
	До операції	Після операції						
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба
Серцево-судинна с-ма	1,33± 0,19	2,00± 0,20*	0,33± 0,1	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
Дихальна с-ма	0,67± 0,16	0,33± 0,14	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
ЦНС	0,33± 0,14	1,00± 0,18*	0,33± 0,14	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00±0, 11	0,00± 0,11
Печінка	0,33± 0,14	0,67± 0,16	0,67± 0,16	1,67± 0,20*	1,33± 0,19*	0,33± 0,14	0,00± 0,13	0,00± 0,11
Нирки	0,33± 0,14	0,33± 0,14	0,67± 0,16	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11
Тромбоцити	0,00± 0,11	0,33± 0,14	0,67± 0,16*	0,33± 0,14	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11
Разом	3,00± 0,14	4,67± 0,16*	2,67± 0,13	2,00± 0,12*	1,33± 0,10*	0,33± 0,07*	0,00± 0,11*	0,00± 0,05*
Примітка: * – достовірність з показником до операції.								

Незважаючи на досить високу дисфункцію дихальної системи, в доопераційному періоді, операційне втручання та інтенсивна терапія у пацієнті в контрольної групи дозволила знизити рівень дисфункції до (0,33±0,14) балів, а з другої доби післяопераційного періоду дисфункції дихальної системи не відмічали.

Таким чином, у пацієнтів контрольної групи з токсичною стадією ГПП відмічено досить високий рівень ПД, який проте, не досягав поліорганної недостатності (був нижчим ніж шість балів за шкалою Bernard G.R. протягом

всього терміну спостереження). В динаміці, на першу добу після операції рівень ПД достовірно зріс в 1,6 рази порівняно з показником до операції. На другу добу після операції рівень ПД знизився до  $(2,67 \pm 0,13)$  балів, що на 11 % менше ніж до операції. Починаючи з третьої доби післяопераційного періоду рівень ПД достовірно знижувався у порівнянні з показником до операції, а з шостої доби ознак ПД не відмічено.

Значно вищим був рівень ПД у пацієнтів контрольної групи з термінальною стадією ГПП (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

**Поліорганна дисфункція у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГПП (n=64)**

	Бали за шкалою Bernard							
	До операції	Після операції						
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба
Серцево-судинна с-ма	1,67± 0,16	2,33± 0,16*	1,40± 0,17 <sup>#</sup>	1,40± 0,17 <sup>#</sup>	0,50± 0,14* <sup>#</sup>	0,50± 0,14* <sup>#</sup>	0,50± 0,14* <sup>#</sup>	0,75± 0,16* <sup>#</sup>
Дихальна с-ма	1,17± 0,15 <sup>#</sup>	1,33± 0,16 <sup>#</sup>	0,60± 0,14* <sup>#</sup>	0,60± 0,14* <sup>#</sup>	0,25± 0,12*	0,25± 0,12*	0,50± 0,14* <sup>#</sup>	0,75± 0,16 <sup>#</sup>
ЦНС	1,33± 0,16 <sup>#</sup>	1,00± 0,15	0,40± 0,12*	0,20± 0,10*	0,25± 0,12*	0,25± 0,12*	0,50± 0,14* <sup>#</sup>	0,75± 0,16* <sup>#</sup>
Печінка	0,50± 0,12	0,67± 0,13	0,20± 0,10 <sup>#</sup>	1,00± 0,16* <sup>#</sup>	0,75± 0,16 <sup>#</sup>	0,50± 0,14	0,75± 0,16 <sup>#</sup>	0,75± 0,16 <sup>#</sup>
Нирки	1,83± 0,17 <sup>#</sup>	2,00± 0,17 <sup>#</sup>	1,20± 0,16* <sup>#</sup>	0,80± 0,15* <sup>#</sup>	1,25± 0,18* <sup>#</sup>	1,00± 0,18* <sup>#</sup>	1,00± 0,18* <sup>#</sup>	1,00± 0,18* <sup>#</sup>
Тромбоцити	0,33± 0,11 <sup>#</sup>	1,17± 0,15* <sup>#</sup>	1,00± 0,17*	0,20± 0,10	0,00± 0,09*	0,25± 0,12	0,25± 0,12	0,25± 0,12
Разом	6,83± 0,33 <sup>#</sup>	8,50± 0,47* <sup>#</sup>	4,60± 0,11* <sup>#</sup>	4,20± 0,15* <sup>#</sup>	3,00± 0,17* <sup>#</sup>	2,50± 0,18* <sup>#</sup>	3,25± 0,16* <sup>#</sup>	4,00± 0,09* <sup>#</sup>
Примітки: * – $p < 0,05$ у порівнянні з показником до операції; # – $p < 0,05$ у порівнянні з показником у пацієнтів з токсичною стадією ГПП.								

Усі хворі контрольної групи з термінальною стадією ГПП поступали в клініку з помірними ознаками ПОН  $(6,83 \pm 0,33)$  балів. Аналізуючи динаміку тяжкості перебігу ПД у хворих з термінальною стадією ГПП, можна



відмітити, що вже на першу добу післяопераційного періоду має місце статистично достовірне збільшення рівня ПД порівняно з показником до операції в 1,2 рази, на цей період і припадає пік поліорганної дисфункції. В подальшому відмічається статистично достовірне, порівняно з доопераційним періодом, зменшення дисфункції до п'ятої доби в 2,7 рази і знову зростання дисфункції до сьомої доби, хоча порівняно з показником ПД до операції цей показник був статистично достовірно меншим в 1,7 рази і склав  $(4,00 \pm 0,09)$  балів за шкалою Bernard G.R. Така динаміка ПД обумовлена несприятливим перебігом післяопераційного періоду у пацієнтів, які померли після операції.

При аналізі органної дисфункції, слід відмітити, що протягом усього терміну спостереження спостерігалася дисфункція усіх життєво важливих органів і систем, а найбільш вираженою у хворих з термінальною стадією ГПП була дисфункція серцево-судинної і видільної системи. Рівень дисфункції серцево-судинної системи до операції склав  $(1,67 \pm 0,16)$  бали, а вже на першу добу відмічається статично достовірне порівняно з доопераційним періодом зростання ПД в 1,4 рази (найвищий показник на першу добу після операції) та поступовим зменшення із другої доби післяопераційного періоду, який на сьому добу статистично достовірно був меншим порівняно з показником до операції на 45 %.

Рівень дисфункції видільної системи статистично достовірно зростав на першу добу в 1,1 рази, порівняно з доопераційним періодом, на цей період відмічається пік ниркової дисфункції. Вже з другої доби спостерігалось статистично достовірно, порівняно з доопераційним періодом, зменшення показника дисфункції, який із п'ятої до сьомої доби після операції утримувався на рівні  $(1,00 \pm 0,18)$  бали за шкалою Bernard G.R., що на 54,6 % менше ніж до операції.

Дисфункція ЦНС була на рівні  $(1,33 \pm 0,16)$  балів в доопераційному періоді за шкалою Bernard G.R. і поступово достовірно зменшувалась до третьої доби після операції в 6,7 рази, з наступним зростанням на сьому добу

післяопераційного періоду до  $(0,75 \pm 0,16)$  балів, що статистично достовірно менше порівняно з показником рівня дисфункції до операції.

Рівень органної дисфункції дихальної системи був максимальним на першу добу після операції, проте зростання цього показника було не достовірним у порівнянні з доопераційним рівнем. В подальшому відмічено поступове зниження до четвертої, п'ятої діб післяопераційного періоду, що статистично достовірно менше у 5,2 рази порівняно з показником до операції. З шостої доби спостерігали другу хвилю зростання дисфункції дихальної системи.

Деяка інша тенденція відмічена нами при вивченні рівня дисфункції печінки. Максимальне статистично достовірне зростання рівня дисфункції нами відмічено на третю добу після операції на 100 %. На п'яту добу після операції показник знижувався до поопераційного рівня, а на сьому добу на 75 %, порівняно з показником до операції.

Тромбоцитарна ланка загортальної системи різко відреагувала на операційну травму зростанням рівня дисфункції у 5,4 рази та швидкою нормалізацією вже на четверту добу після операції. Протягом наступних трьох діб відмічали мінімальну дисфункцію на рівні  $(0,25 \pm 0,12)$  балів за шкалою Bernard G.R. .

Порівнюючи дані табл. 5.1 і 5.2 нами відмічено, що рівень поліорганної дисфункції у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГПП статистично достовірно був вищим порівняно з показником дисфункції у хворих з ГПП в токсичній стадії протягом усього терміну спостереження: в доопераційному періоді у 2,3 рази, на першу добу після операції – в 1,8 рази, на другу – в 1,7 рази, на третю – в 2,1 рази, на четверту – в 2,6 рази, на п'яту – в 7,6 рази. У пацієнтів з токсичною стадією ГПП на шосту та сьому доби після операції явищ ПД не відмічали, тоді як у пацієнтів з термінальною стадією ПД зростала до  $(4,00 \pm 0,09)$  балів.

Порівнюючи дані органної дисфункції у хворих контрольної групи з II і III стадією ГПП нами з'ясовано, що рівень дисфункції серцево-судинної

системи в термінальній стадії ГПП вже в доопераційному періоді був вищим порівняно з цим же показником в токсичній стадії в 1,3 рази, хоча статистично не достовірно. На першу добу післяопераційного періоду цей показник перевищував в 1,2 рази, а на другу – у 4,2 рази, порівняно з токсичною стадією захворювання. Починаючи з другої доби після операції у хворих з термінальною стадією рівень дисфункції серцево-судинної системи був статистично достовірно вищим ніж у пацієнтів з токсичною стадією ГПП.

Дисфункція дихальної системи у хворих з термінальною стадією ГПП на момент поступлення статистично достовірно перевищує у 1,7 рази показник дисфункції у хворих з токсичною стадією захворювання, а на першу добу після операції – у 4,0 рази. Починаючи з другої доби післяопераційного періоду хворих з II стадією ГПП ознак дисфункції не відмічали, тоді як при III стадії після п'ятої доби відмічали наростання рівня дисфункції дихальної системи до  $(0,75 \pm 0,16)$  бали за шкалою Bernard G.R.

В пацієнтів контрольної групи з термінальною стадією ГП до операції відмічено статистично достовірно більший рівень дисфункції ЦНС у 4,0 рази у порівнянні з хворими у токсичній стадії ГПП. Протягом першої–п'ятої доби післяопераційного періоду рівні дисфункції ЦНС у пацієнтів обох стадій достовірно не відрізнялися. Також не відмічено статистично достовірної різниці у рівні дисфункції печінки у пацієнтів з II і III стадією ГПП до операції і на першу добу післяопераційного періоду. Починаючи з другої доби рівень дисфункції печінки був статистично достовірно вищим у хворих з термінальною стадією ГПП.

Рівень дисфункції нирок у хворих з III стадією ГПП був статистично достовірно більшим ніж у хворих з II стадією ГПП протягом усього терміну спостереження. До операції рівень дисфункції видільної системи у хворих контрольної групи в термінальній стадії ГПП був достовірно більшим у 5,5 рази в порівнянні з хворими в токсичній стадії перитоніту. Максимум рівня дисфункції видільної системи в термінальній стадії ГПП, відмічався на першу добу післяопераційного періоду і був статистично достовірно вищим

ніж в токсичній стадії в 6,1 рази. Це ж відноситься й до згортальної системи, рівень дисфункції якої статистично достовірно перевищував рівень дисфункції згортальної системи у хворих з ГПП в токсичній стадії з п'ятої доби на 0,25 балів.

Таким чином, можемо відмітити статистично достовірне зростання рівня поліорганної дисфункції у хворих з термінальною стадією ГПП порівняно з токсичною стадією та максимальне достовірно статистичне, порівняно з доопераційним періодом, підвищення рівня поліорганної дисфункції на першу добу після операції.

Наявність другої хвилі зростання рівня ПД у хворих з токсичною стадією ГПП (на п'яту добу післяопераційного періоду) обумовлена погіршенням стану хворих, які померли. Для більш детального вивчення особливостей перебігу ПД у пацієнтів з термінальною стадією ГПП нами вивчено окремо рівень ПД у хворих, які померли і вижили після операційного втручання.

У пацієнтів контрольної групи з термінальною стадією ГПП, з благоприємним наслідком, які після проведеного лікування були виписані, найвищою в доопераційному періоді були дисфункції серцево-судинної, видільної та центральної нервової системи (табл. 5.3). На першу добу після операції відмічається статистично достовірне підвищення дисфункції серцево-судинної системи на 70 % порівняно з показником до операції та зменшенням на третю добу після операції і нормалізацією показників на четверту добу.

На першу добу після операції показник дисфункції дихальної системи зростав на 33 % у порівнянні з доопераційним рівнем, достовірно знижувався на другу добу і нормалізувався на третю добу післяопераційного періоду.

Дисфункція видільної системи у даної категорії хворих утримувалася на доопераційному рівні ( $1,33 \pm 0,20$ ) балів протягом двох діб післяопераційного періоду, поступово знижуючись до ( $1,00 \pm 0,18$ ) балів на

четверту добу, з п'ятої доби післяопераційного періоду дисфункції видільної системи не спостерігали.

Таблиця 5.3

**Поліорганна дисфункція у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГПП (виписані)**

	Бали за шкалою Bernard							
	До операції	Після операції						
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба
Серцево-судинна система	1,33± 0,20	2,00± 0,20*	1,33± 0,20	0,67± 0,17*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
Дихальна система	1,00± 0,18	1,33± 0,20	0,33± 0,14*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
ЦНС	1,33± 0,20	1,00± 0,18	0,33± 0,14*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
Печінка	0,33± 0,14	0,33± 0,14	0,33± 0,14	0,00± 0,11	0,33± 0,14	0,00± 0,13	0,00± 0,11	0,00± 0,11
Нирки	1,33± 0,20	1,33± 0,20	1,33± 0,20	0,67± 0,17*	1,00± 0,18	0,00± 0,13*	0,00± 0,13*	0,00± 0,13*
Тромбоцити	0,33± 0,14	1,00± 0,18*	0,50± 0,18	0,33± 0,14	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11
Разом	5,67± 0,18	7,00± 0,19*	3,67± 0,15*	1,67± 0,11*	1,33± 0,10*	0,00± 0,05*	0,00± 0,05*	0,00± 0,05*
Примітка: * – $p < 0,05$ у порівнянні з показником до операції.								

Показник дисфункції ЦНС в балах за шкалою Bernard G.R. знижується вже з першої доби післяопераційного періоду, нормалізувавшись до третьої доби, при цьому зменшення показників було статистично достовірним порівняно з показником до операції.

Рівень дисфункції печінки за шкалою Bernard G.R. у термінальній стадії ГПП в пацієнтів з благоприємним наслідком утримувався на вихідному рівні (0,33±0,14) балів до четвертої доби та нормалізувався на п'яту добу після операції. Дисфункція загортальної системи зросла в 3,3 рази на першу добу і до (0,50±0,18) бала за шкалою поліорганної дисфункції на другу добу

післяопераційного періоду, що було статистично достовірним порівняно з показником до операції. Зменшення показника дисфункції загортальної системи відмічено на третю добу і нормалізацією його на четверту добу післяопераційного періоду.

Отже, у пацієнтів контрольної групи з термінальною стадією ГПП і благоприємним перебігом 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 відмічено.

Усі хворі з термінальною стадією ГПП, які померли в ранньому післяопераційному періоді поступили з клінічними ознаками поліорганної недостатності, сума балів за шкалою Bernard G.R. склала ( $7,67 \pm 0,19$ ) (табл. 5.4). При цьому найвищими були показники дисфункції серцево-судинної і видільної систем, які статистично достовірно перевищували відповідні показники у пацієнтів з термінальною стадією перитоніту, які вижили. Рівні дисфункції інших органів до операції статистично достовірно не перевищував відповідні показники у пацієнтів, які вижили. На першу добу після операції рівень поліорганної дисфункції достовірно зростає до ( $10,00 \pm 0,20$ ) балів (виражена поліорганна недостатність), що на 30,4 % у порівнянні з доопераційним показником і на 42,9 % у порівнянні з рівнем ПД на першу добу після операції у пацієнтів з III стадією ГПП, які вижили. При цьому найбільш вираженими була дисфункція серцево-судинної, видільної та дихальної систем. Рівень дисфункції серцево-судинної системи, нирок та

печінки на першу добу після операції статистично достовірно перевищував аналогічний показник у пацієнтів, які вижили на 33,5 %, 100,6 %, 200,3 % відповідно.

Таблиця 5.4

**Поліорганна дисфункція у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГПП (померлі)**

	Бали за шкалою Bernard							
	До операції	Після операції						
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба
Серцево-судинна система	2,00± 0,20 <sup>#</sup>	2,67± 0,20* <sup>#</sup>	1,50± 0,22	2,50± 0,22 <sup>#</sup>	2,00± 0,25 <sup>#</sup>	2,00± 0,25 <sup>#</sup>	2,00± 0,25 <sup>#</sup>	3,00± 0,24* <sup>#</sup>
Дихальна система	1,33± 0,20	1,33± 0,20	1,00± 0,20 <sup>#</sup>	1,50± 0,22 <sup>#</sup>	1,00± 0,24 <sup>#</sup>	1,00± 0,24 <sup>#</sup>	2,00± 0,25* <sup>#</sup>	3,00± 0,24* <sup>#</sup>
ЦНС	1,33± 0,14	1,00± 0,20	0,50± 0,18*	0,50± 0,18* <sup>#</sup>	1,00± 0,24 <sup>#</sup>	1,00± 0,24 <sup>#</sup>	2,00± 0,25* <sup>#</sup>	3,00± 0,24* <sup>#</sup>
Печінка	0,67± 0,17	1,00± 0,18 <sup>#</sup>	0,50± 0,18	2,50± 0,22* <sup>#</sup>	2,00± 0,25* <sup>#</sup>	2,00± 0,25* <sup>#</sup>	3,00± 0,24* <sup>#</sup>	3,00± 0,24* <sup>#</sup>
Нирки	2,00± 0,20 <sup>#</sup>	2,67± 0,20* <sup>#</sup>	1,00± 0,20*	1,00± 0,20*	2,00± 0,25 <sup>#</sup>	3,00± 0,24* <sup>#</sup>	3,00± 0,24* <sup>#</sup>	3,00± 0,24* <sup>#</sup>
Тромбоцити	0,33± 0,14	1,33± 0,20*	1,50± 0,22* <sup>#</sup>	0,00± 0,13	0,00± 0,19	1,00± 0,24* <sup>#</sup>	1,00± 0,24* <sup>#</sup>	1,00± 0,24* <sup>#</sup>
Разом	7,67± 0,19 <sup>#</sup>	10,00± 0,20* <sup>#</sup>	6,00± 0,20* <sup>#</sup>	8,00± 0,21 <sup>#</sup>	8,00± 0,21 <sup>#</sup>	10,00± 0,25* <sup>#</sup>	13,00± 0,25* <sup>#</sup>	16,00± 0,24* <sup>#</sup>
Примітки: 1. * – $p < 0,05$ у порівнянні з показником до операції; 2. <sup>#</sup> – $p < 0,05$ у порівнянні з показником у пацієнтів з термінальною стадією ГПП, що вижили.								

На другу добу після операції відмічали незначне покращення стану хворих – рівень ПД знижувався до (6,00±0,20) балів за шкалою Bernard G.R., в основному за рахунок нетривалого зниження рівня дисфункції серцево-судинної, видільної систем, печінки.

Починаючи з третьої доби відмічали прогресуюче наростання рівня ПД: рівень дисфункції серцево-судинної системи зростав на 25 %, дихальної на 12,8 %, печінки на 273,1 %, в той час як рівень дисфункції видільної системи

знижувався на 50 %, ЦНС на 62,4 % у порівнянні з показником до операції, згортальної системи до нуля.

З четвертої до сьомої доби післяопераційного періоду рівень ПД зростав від  $(8,00 \pm 0,21)$  до  $(16,00 \pm 0,24)$  балів за шкалою Bernard G.R., що статистично достовірно перевищувало відповідний показник у пацієнтів, які вижили.

Таким чином, наявність дисфункції серцево-судинної і видільної систем два і більше балів за шкалою Bernard G.R. є прогностично неблагоприємною ознакою летального наслідку захворювання.

Підводячи підсумки даного підрозділу можна зробити висновок про повну відповідність клінічних досліджень особливостей перебігу ПД у хворих з ГПП результатам морфологічних досліджень та динаміці рівня маркерів пошкодження. Активність некротичних процесів в кардіоміоцитах була найвищим протягом всього терміну спостереження незалежно від стадії ГПП і при всіх стадіях захворювання пік Н-FABP припадав на першу добу післяопераційного періоду. В експерименті доведено, що в етапності ураження внутрішніх органів в серці найшвидше розвиваються незворотні зміни. А клінічно дисфункція серцево-судинної системи розвивається найшвидше незалежно від стадії ГПП. Таким чином, можна вважати, що саме дисфункція серцево-судинної системи є пусковою ланкою розвитку поліорганної недостатності у хворих з ГПП, а її адекватна корекція дозволить значно покращити результати лікування даної категорії хворих.

У пацієнтів основної групи з метою корекції поліорганної дисфункції нами запропоновано комплекс лікувальних заходів на основі удосконалення найбільш важливих моментів хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту:

- удосконалення методу закритої інтубації тонкої кишки з метою тривалої декомпресії;
- удосконалення медикаментозної інотропної підтримки;
- удосконалення череззондових програм лікування синдрому ентеральної недостатності.



З метою лікування декомпенсованого синдрому ентеральної недостатності у хворих з ГПП обов'язково застосовували хірургічні методи корекції – тривалу декомпресію тонкої кишки. Перевагу надавали назоінтестинальній інтубації за допомогою спеціального зонда (деклараційний патент України 71755 А). В основу винаходу поставлене завдання вдосконалити відомий пристрій, в якому шляхом введення додаткового конструктивного елемента, спрямованого на підвищення пружних властивостей інтубаційної трубки і тимчасового перекриття її просвіту, що обумовлює підвищення технікологічності, а отже, клінічної ефективності.

Зонд для інтубації кишки (рис. 5.1) складається з зовнішнього рухомого елемента у вигляді еластичної, силіконової трубки 1 з боковими отворами 2, дистальний кінець якої заглушено оливкою 3. Внутрішній рухомий елемент зонда виконаний у вигляді сталеві пружини 4 з сталевим тросиком-стяжкою 5.

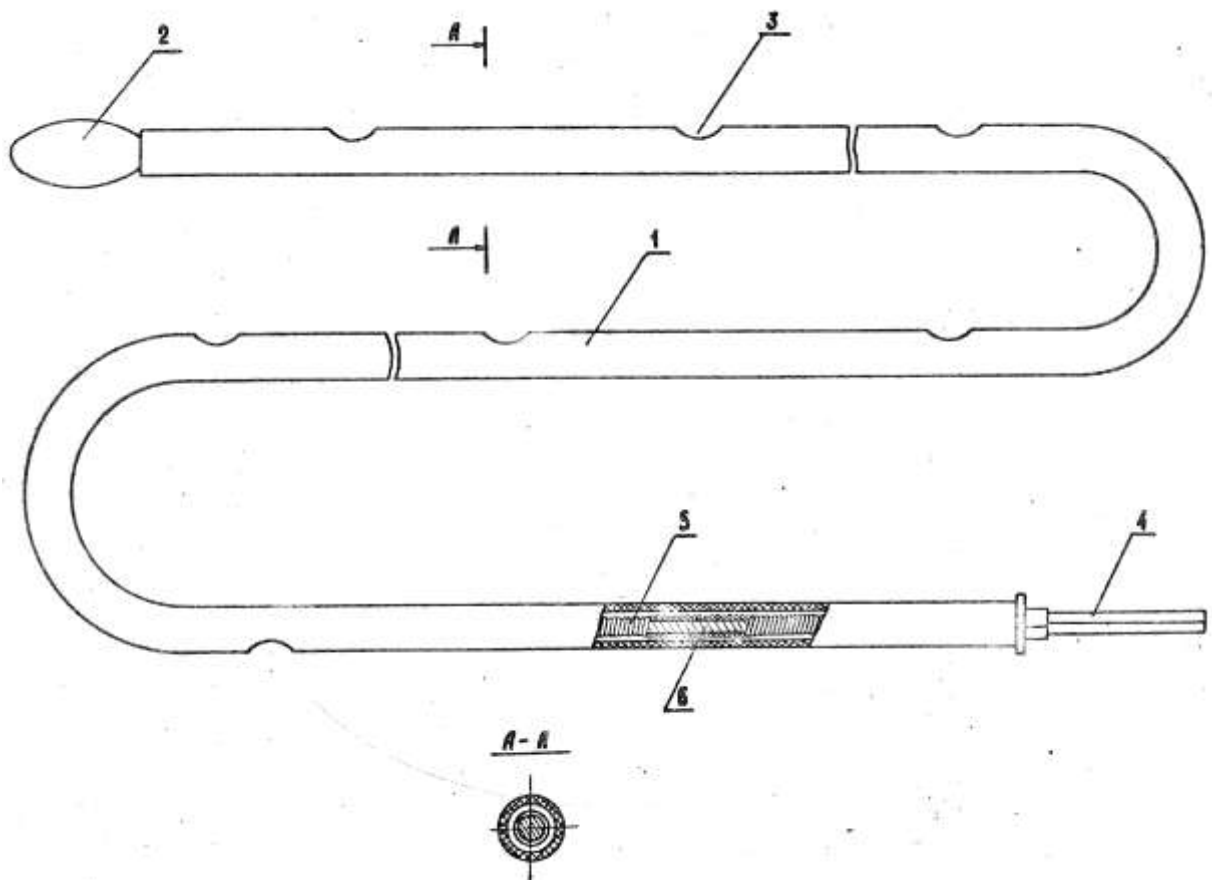


Рис. 5.1. Зонд для інтубації кишки.

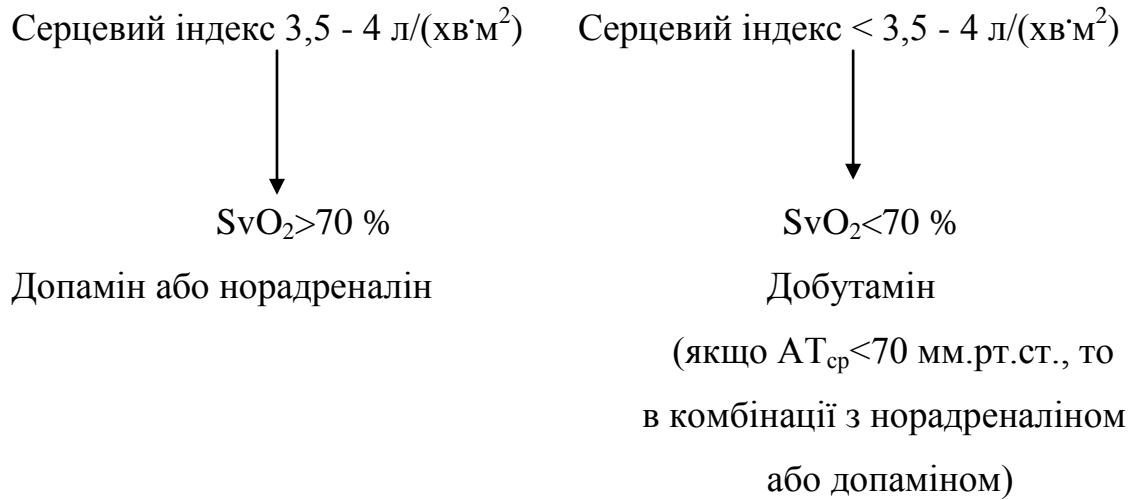
Зонд для інтубації кишки працює таким чином. Перед використанням обидва взаєморухомі елементи, а саме еластична силіконова трубка 1 і внутрішній елемент – стальна пружина 4 із стальним тросиком-стяжкою 5 збирають в єдину конструкцію. Під час хірургічної операції при виконанні інтубації кишки зонд з оливкою 3 на дистальному кінці вводять через ротову порожнину, глотку і стравохід до пілоричного відділу шлунка. Завдяки пружним властивостям складових елементів, а саме еластичної силіконової трубки 1 і стальної пружини 4 із стальним тросиком-стяжкою 5 вільно, без затруднень проходить пілоричний відділ шлунка, дванадцятипалу кишку, дуоденоєюнальний перехід. При цьому закидання кишкового вмісту в глотку і стравохід не спостерігається завдяки тому, що внутрішній елемент зонда – стальна пружина 4 перекриває під час інтубації просвіт еластичної силіконової трубки. До того ж, після закінчення інтубації вказаний внутрішній елемент видаляється з просвіту еластичної трубки 1, що дозволяє використовувати зонд за призначенням (для евакуації кишкового вмісту під час операції та декомпресії в післяопераційному періоді). У всіх випадках застосування зонда клінічний ефект був позитивний.

Терапія спрямована на відновлення нормальних гемодинамічних параметрів – інотропна терапія.

Мета інотропної терапії – підтримка за допомогою речовини адекватного серцевого викиду,  $AT_{cp}$ , діурезу і  $SvO_2$ . Якщо метою при назначенні адренергічних препаратів є одержання максимальної вигоди, то необхідно врахувати наступні головні завдання:

- а) концентрацію назначеного  $b$  – агоністу;
- б) кількість адренергічних рецепторів і їх зв'язуючу активність (афінітет);
- в) концентрацію іонів кальцію (вона повинна бути достатньою).

*Алгоритм вибору інотропних препаратів у пацієнтів з гострою  
хірургічною патологією*



Стимулюючи бета-1-адренорецептори, добутамін викликає інотропний ефект у дозах 2,5 – 10 мкг/(кг·хв): помірно збільшує частоту серцевих скорочень, серцевий викид, знижує загальний судинний периферичний опір і судинний опір у малому колі кровообігу, не змінює артеріального тиску, збільшує коронарний та вісцеральний кровотік. Сприяє збільшенню серцевого викиду, підвищуючи перфузію нирок, стимулює екскрецію натрію і води. Добутамін – препарат вибору для пацієнтів з низьким серцевим індексом після поповнення об'єму циркулюючої крові.

Зниження добутаміном перед- та післянавантаження, збільшення коронарного кровотоку, сприяє відновленню енергетичного балансу у міокарді, що в загальному має кардіопротекторний ефект. Необхідною умовою тривалого (протягом кількох діб) підтримання цього ефекту в передопераційному періоді є підтримання належного кальцієвого обміну та застосування препаратів з мембраностабілізуючою дією на клітини, зокрема на кардіоміоцити. Мембраностабілізуючий ефект забезпечується введенням препаратів із групи антиоксидантів, які дозволяють різко знизити активність ПОЛ та відновити резерв антиоксидантного захисту. Одним з найкращих

антиоксидантів на нашу думку є емоксипін. До переваг цього препарату над іншими слід віднести: водорозчинність препарату, що дозволяє вводити його парентерально у пацієнтів з ГПП, коли не можливе ентеральне введення препаратів; автономність дії емоксипіну (на відміну від іншого водорозчинного антиоксиданту – аскорбінової кислоти, який проявляє свої антиоксидантні властивості тільки при достатній кількості іншого препарату цієї групи – вітаміну Е); низька вартість препарату.

Таким чином, у пацієнтів другої групи в основу медикаментозної терапії покладено принцип інотропної підтримки:

- препаратом вибору вважали добутамін, який вводили під час доопераційної підготовки, інтраопераційної та в післяопераційному періоді при нормальному серцевому індексі в дозі 5–10 мкг/(кг·хв);

- у випадку зниження серцевого індексу – допамін в дозі 10–20 мкг/(кг·хв);

- емоксипін в дозі не менше 10 мг/кг/д внутрішньовенно;

- підтримання рівня кальцію в крові шляхом введення полііонних збалансованих розчинів.

У пацієнтів другої (основної) групи, крім цього проводили череззондові лікувальні програми, які включали в себе лаваж тонкої кишки розчинами антисептиків з сукральфатом, ентеросорбцію та електростимуляцію, а також за показаннями виконували одномоментна декомпресію кишки. Одномоментну декомпресію кишки виконували у випадку резекції останньої та виведення ентеростоми у пацієнтів літнього та старечого віку з серозним та серозно – фібринозним ГПП. На останньому моменті виконання одномоментної декомпресії проводили лаваж порожнини кишки розчинами антисептиків з сукральфатом.

## 5.2. Порівняльна оцінка ускладнень і наслідків хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту

Запропонований нами комплекс лікувальних заходів інотропної підтримки у хворих з ГПП дозволив значно знизити активність цитолізу кардіоміоцитів (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

### Рівень Н-ФАВР у хворих основної групи на ГПП

Стадія ГПП	N	Н-ФАВР, нг·л <sup>-1</sup>				
		До операції	Після операції			
			1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
I	10	1243,73± 417,63*	2537,84± 629,41* <sup>†</sup>	2244,34± 768,54	1649,94± 508,61	1126,71± 498,26
II	10	6274,46± 728,32 <sup>§,†</sup>	10146,22± 2914,28 <sup>†</sup>	3871,46± 1002,34 <sup>§,†</sup>	3655,39 ±1341,47 <sup>†</sup>	2476,73± 886,87 <sup>§</sup>
III	10	9014,82± 855,36 <sup>#,†</sup>	11871,96± 2799,81 <sup>#,†</sup>	9356,77± 2543,14 <sup>#,†</sup>	7539,45± 1971,34 <sup>#,†</sup>	5278,91± 944,34 <sup>#,†</sup>
конт- роль	10	849,57±324,32				

Примітки: 1.\* - p<0,05 між показниками в реактивній і токсичній стадії ГПП;  
 2. § - p<0,05 між показниками в токсичній і термінальній стадії ГПП;  
 3. # - p<0,05 між показниками в реактивній і термінальній стадії ГПП;  
 4. † - p<0,05 у порівнянні з контрольною величиною.

У пацієнтів основної (другої групи) в токсичній стадії ГПП рівень маркера пошкодження кардіоміоцитів (Н-ФАВР) на першу добу після операції знизився 19,2%, на третю – 34,2 %, п'яту – 42,9 %, сьому – 49,2 % порівняно з пацієнтами контрольної групи, при чому рівень Н-ФАВР на сьому добу статистично достовірно не відрізнявся від показника у практично здорових осіб. У пацієнтів основної групи в термінальній стадії ГПП на першу добу рівень маркера пошкодження Н-ФАВР на першу добу післяопераційного періоду знизився до 16,2 %, на третю – 26,7 %, п'яту – 31,0 %, і сьому – 39,6 % у порівнянні з пацієнтами контрольної (першої) групи.

Крім посилення сили скорочення серцевого м'язу під дією запропонованого комплексу лікувальних заходів, зокрема добутаміну, значно покращувався вісцеральний кровотік. Це мало вирішальне значення для корекції ішемії тонкої кишки та профілактики поглиблення синдрому ентеральної недостатності. У пацієнтів основної групи в токсичній стадії ГПП на першу добу рівень маркера пошкодження ентероцитів (I-FABP) знизився на 6,1 %, відповідно на третю – 39,5 %, п'яту – 43,8 % і сьому – 41,3 % у порівнянні з пацієнтами контрольної групи (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

## Рівень I-FABP у хворих основної групи на ГПП

Стадія ГПП	N	I-FABP, нг·л <sup>-1</sup>				
		До операції	Після операції			
			1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
I	10	192,38±34,25	217,22±33,73*	253,63±41,36 <sup>†</sup>	224,53±26,26 <sup>†</sup>	163,87±37,74
II	10	373,62±118,85 <sup>†</sup>	361,58±61,38 <sup>†</sup>	289,76±62,27 <sup>†</sup>	245,52±53,28 <sup>§</sup>	239,71±58,44
III	10	496,76±105,84 <sup>#,†</sup>	526,86±137,91 <sup>#,†</sup>	472,23±147,18 <sup>†</sup>	321,36±147,52	283,48±151,79
КОНТРОЛЬ	10	102,41±50,53				

Примітки: 1.\* - p<0,05 між показниками в реактивній і токсичній стадії ГПП;  
 2.# – p<0,05 між показниками в реактивній і термінальній стадії ГПП;  
 3.† – p<0,05 у порівнянні з контрольною величиною;  
 4.§ – p<0,05 у порівнянні з аналогічним показником і пацієнтів I групи.

Концентрація I-FABP на п'яту і сьому добу після операції статистично достовірно не відрізнялася від аналогічного показника у практично здорових осіб, в той час як у пацієнтів контрольної групи з токсичною стадією ГПП концентрація I-FABP статистично достовірно перевищувала рівень у здорових осіб протягом всього терміну спостереження. Концентрація I-FABP на п'яту добу після операції у пацієнтів основної групи з токсичною стадією

ГПП була статистично достовірно меншою у порівнянні з пацієнтами контрольної групи.

У хворих основної групи з термінальною стадією ГПП відмічено зменшення рівня маркера пошкодження ентероцитів I-FABP на першу добу на 11,3 %, третю – 31,1 %, на п'яту – 46,8 %, а на сьому добу після операції – 51,8 % порівняно з пацієнтами у термінальній стадії ГПП контрольної групи, при чому показник на п'яту та сьому добу післяопераційного періоду достовірно не відрізнявся від показника у практично здорових осіб, в той час як у пацієнтів контрольної групи достовірно перевищував протягом всього терміну спостереження.

Позитивний ефект від запропонованого лікування відмічався у світлі зниження активності гепатоцитолізу за рівнем маркера пошкодження L-FABP у пацієнтів основної групи з токсичною стадією ГПП на першу добу після операції на 23,1 %, на третю – 28,3 %, п'яту – 17,4 %, сьому – 9,1 % порівняно з пацієнтами контрольної групи (табл. 5.7) до рівня який достовірно не відрізнявся від показника у здорових осіб протягом всього терміну спостереження (у пацієнтів контрольної групи з токсичною стадією ГПП рівень L-FABP на першу добу після операції статистично достовірно перевищував контрольну величину – див. табл. 4.2).

Рівень маркера пошкодження L-FABP у пацієнтів основної групи в термінальній стадії ГПП зменшувався на першу добу на 10,0 %, третю – 9,9 %, п'яту – 33,2 % та сьому – 51,3 % порівняно з пацієнтами контрольної групи в токсичній стадії ГПП. Призначене лікування дозволило зменшити активність гепатоцитолізу у пацієнтів з термінальною стадією ГПП до рівня, який достовірно не відрізнявся від показника у практично здорових осіб, починаючи з п'ятої доби після операції, в той час як у пацієнтів контрольної групи рівень L-FABP достовірно перевищував даний показник протягом усього терміну спостереження.

Таблиця 5.7

## Рівень L-FABP у хворих контрольної групи на ГПП

Стадія ГПП	N	L-FABP, нг·л <sup>-1</sup>				
		До операції	Після операції			
			1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
I	10	1145,37 ±405,57	1594,24± 381,54 <sup>†</sup>	1094,64± 371,51	849,84± 307,88	567,38± 224,74
II	10	1274,57 ±447,24	1516,39± 498,11*	1074,34± 461,59	597,33± 329,47	589,64± 271,83
III	10	1567,92± 498,37	3855,73± 874,39 <sup>#,†</sup>	2074,55± 577,43 <sup>†</sup>	1107,44± 356,76	882,94± 307,44
конт- роль	10	647,44±256,82				
Примітки: 1. <sup>#</sup> - p<0,05 порівняно між показниками в термінальній і реактивній стадії ГПП;						
2. * - p<0,05 порівняно між показниками в термінальній і токсичній стадії ГПП;						
3. <sup>†</sup> - p<0,05 порівняно з контрольною величиною.						

Після застосування запропонованого комплексу лікувальних заходів нами відмічено зниження рівня ПД у хворих з ГПП. Так у хворих з токсичною стадією ГПП на момент поступлення рівень роліорганної дисфункції склав (3,00±0,11) балів (табл. 5.8), що не відрізнялося від аналогічного показника у хворих контрольної групи. Проте в подальшому, починаючи з першої доби після операції рівень ПД статистично достовірно знижувався у порівнянні з пацієнтами 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 токсичної стадією ГПП ознак поліорганної дисфункції не відмічали. Знизити рівень ПД у даного контингенту хворих нам вдалося за рахунок статистично достовірного зменшення рівня дисфункції серцево-судинної системи на першу та другу доби після операції відповідно на 33,5 % та 100,0 %, 66,5 %, 100,0 %, 28,6 % відповідно на першу – п'яту доби післяопераційного періоду.



дисфункції печінки на третю, четверту та п'яту добу післяопераційного періоду, відповідно на 59,9 %, 100,0 %, 42,9 %.

Таблиця 5.8

**Поліорганна недостатність у хворих основної групи з токсичною стадією ГПП (n=59)**

	Бали за шкалою Bernard							
	До операції	Після операції						
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба
Серцево-судинна система	1,33± 0,19	1,33± 0,19 <sup>#</sup>	0,00± 0,08 <sup>*,#</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>
Дихальна система	0,67± 0,16	0,33± 0,14	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>
ЦНС	0,33± 0,14	1,00± 0,18 <sup>*</sup>	0,33± 0,14	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00±0, 08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>
Печінка	0,33± 0,14	0,67± 0,17	0,67± 0,17	0,67± 0,17 <sup>#</sup>	0,33± 0,14 <sup>#</sup>	0,00± 0,08 <sup>*,#</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>
Нирки	0,33± 0,14	0,33± 0,14	0,33± 0,14	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>*</sup>
Тромбоцити	0,00± 0,08	0,33± 0,14 <sup>*</sup>	0,67± 0,17 <sup>*</sup>	0,00± 0,08 <sup>#</sup>	0,00± 0,08	0,00± 0,08	0,00± 0,08	0,00± 0,08
Разом	3,00± 0,11	4,00± 0,16 <sup>*,#</sup>	1,67± 0,11 <sup>*,#</sup>	0,67± 0,08 <sup>*,#</sup>	0,33± 0,07 <sup>*,#</sup>	0,00± 0,05 <sup>*,#</sup>	0,00± 0,05 <sup>*</sup>	0,00± 0,05 <sup>*</sup>
Примітки: 1. * – p<0,05 у порівнянні з показником до операції; 2. # – p<0,05 у порівнянні з показником у хворих контрольної групи.								

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 даній підгрупі хворих нами відмічено статистично достовірне зниження рівня ПД на першу добу після операції на 14,3 %, на другу – на 27,2 % у порівнянні з аналогічним показником пацієнтів контрольної групи (табл. 5.9). А починаючи з п'ятої доби у хворих основної групи ознак поліорганної дисфункції не відмічено.

Таблиця 5.9

**Поліорганна недостатність у хворих основної групи з термінальною стадією ГПП (n=59)**

	Бали за шкалою Bernard							
	До операції	Після операції						
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба
Виписані	6,00± 0,18 <sup>#</sup>	6,00± 0,18 <sup>#,§</sup>	2,67± 0,11 <sup>*,#,§</sup>	1,67± 0,11 <sup>*,#</sup>	1,33± 0,10 <sup>*,#</sup>	0,00± 0,05 <sup>*,#</sup>	0,00± 0,05 <sup>*,#</sup>	0,00± 0,05 <sup>*,#</sup>
Померлі	7,33± 0,19	7,00± 0,19 <sup>§</sup>	6,67± 0,18 <sup>*,§</sup>	9,00± 0,20 <sup>*,§</sup>	11,00± 0,22 <sup>*,§</sup>	8,00± 0,24 <sup>*,§</sup>	10,00± 0,25 <sup>*,§</sup>	14,00± 0,25 <sup>*,§</sup>
Разом	6,67± 0,32	6,50± 0,30 <sup>§</sup>	4,67± 0,12 <sup>*</sup>	5,33± 0,19 <sup>*,§</sup>	5,20± 0,19 <sup>*,§</sup>	2,00± 0,19 <sup>*</sup>	2,50± 0,18 <sup>*,§</sup>	3,50± 0,14 <sup>*,§</sup>
Примітки: 1. * – p<0,05 у порівнянні з показником до операції; 2. # – p<0,05 у порівнянні з показником у виписаних пацієнтів і тих, що померли в основній групі з токсичною стадією ГПП; 3. § – p<0,05 у порівнянні з показником у пацієнтів контрольної групи з токсичною стадією ГПП.								

Аналізуючи органну дисфункцію пацієнтів основної групи з термінальною стадією ГПП (табл. 5.10) відмічено, що рівень дисфункції серцево-судинної системи на першу добу після операції знизився на 16,5 %, другу добу – 24,8 %, дихальної системи на першу добу після операції – на 24,8 %. Рівень дисфункції печінки недостовірно зростав на 0,33 бали за шкалою Bernard G.R. на першу і другу після операції. Нами відмічено статистично достовірне зниження дисфункції видільної системи на другу добу після операції на 49,6 %, третю – на 50,7 %, четверту – на 67,0 %.

При аналізі рівня поліорганної дисфункції у пацієнтів основної групи термінальної стадії ГПП, які померли – відмічено, що на момент поступлення і протягом усього післяопераційного періоду, відмічалася важка ступінь поліорганної недостатності, яка була несумісна з життям та призвела до летальних наслідків (табл. 5.11).

**Поліорганна недостатність у хворих основної групи з термінальною стадією ГПП (виписані)**

	Бали за шкалою Bernard							
	До операції	Після операції						
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба
Серцево-судинна система	1,33± 0,20	1,67± 0,20	1,00± 0,18	0,67± 0,14	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
Дихальна система	1,00± 0,18	1,00± 0,18	0,33± 0,14*	0,00± 0,11*	0,33± 0,14*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
ЦНС	1,33± 0,20	0,67± 0,17*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
Печінка	0,33± 0,14	0,67± 0,14	0,67± 0,11	0,33± 0,11 <sup>§</sup>	0,67± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11
Нирки	1,67± 0,20	1,33± 0,20	0,67± 0,17* <sup>§</sup>	0,33± 0,14*	0,33± 0,14* <sup>§</sup>	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*	0,00± 0,11*
Тромбоцити	0,33± 0,14	0,67± 0,17	0,00± 0,13 <sup>§</sup>	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11	0,00± 0,11
Разом	6,00± 0,18	6,00± 0,18 <sup>§</sup>	2,67± 0,11* <sup>§</sup>	1,33± 0,10*	1,33± 0,10*	0,00± 0,05*	0,00± 0,05*	0,00± 0,05*
Примітки: 1. * – p<0,05 у порівнянні з показником до операції; 2. § – p<0,05 у порівнянні з показником у пацієнтів контрольної групи.								

Як видно з результатів попередніх розділів роботи розвиток поліорганної дисфункції відбувається на фоні дистрофічно-некротичних процесів, що підтверджено динамікою рівня маркерів пошкодження життєвоважливих органів, а одним з основних механізмів клітинного пошкодження є активація ПОЛ та зростання рівня ендогенної інтоксикації. Високу антиоксидантну ефективність емоксипіну доведено в експерименті, що послужило основою для введення цього препарату у запропоновану нами схему лікування.

Нами встановлено, що у хворих основної групи до операції активність пероксидного окиснення ліпідів достовірно зростала. Так, вміст ДК підвищився в 1,6 рази і досягав (3,91±0,05) ум.од, а ТБК-активних продуктів – в 1,9 рази, досягнувши (31,6±0,8) мкмоль/л. Оперативне втручання

спровокувало ще більше зростання процесів ліпопероксидації. На шосту годину після операції вміст ДК зріс в 1,4 рази у порівнянні з аналогічними показником до операції, а ТБК-активних продуктів – в 1,2 рази, досягнувши відповідно 218 % та 212 % від норми (табл. 5.12).

Таблиця 5.11

**Поліорганна недостатність у хворих основної групи з термінальною стадією ГПП (померлі)**

	Бали за шкалою Bernard							
	До операції	Після операції						
		1 доба	2 доба	3 доба	4 доба	5 доба	6 доба	7 доба
Серцево-судинна с-ма	2,00± 0,20 <sup>#</sup>	2,00± 0,20 <sup>#,§</sup>	1,33± 0,20 <sup>*,#</sup>	2,00± 0,20 <sup>#</sup>	2,00± 0,20 <sup>#</sup>	1,00± 0,24 <sup>*,#,§</sup>	2,00± 0,25 <sup>#</sup>	3,00± 0,24 <sup>*,#</sup>
Дихальна система	1,33± 0,20	1,00± 0,18	1,00± 0,18 <sup>#</sup>	1,67± 0,20 <sup>#</sup>	2,00± 0,22 <sup>*,#,§</sup>	1,00± 0,24 <sup>#</sup>	1,00± 0,24 <sup>#,§</sup>	2,00± 0,25 <sup>*,#,§</sup>
ЦНС	1,00± 0,18	0,67± 0,17	0,67± 0,17 <sup>#</sup>	1,33± 0,20 <sup>#,§</sup>	2,00± 0,22 <sup>*,#,§</sup>	1,00± 0,24 <sup>#</sup>	2,00± 0,25 <sup>*,#</sup>	3,00± 0,24 <sup>*,#</sup>
Печінка	0,67± 0,17	0,33± 0,14 <sup>§</sup>	1,00± 0,18 <sup>#</sup>	1,67± 0,20 <sup>*,#,§</sup>	2,00± 0,22 <sup>*,#</sup>	2,00± 0,25 <sup>*,#</sup>	3,00± 0,24 <sup>*,#</sup>	3,00± 0,24 <sup>*,#</sup>
Нирки	2,00± 0,20	2,00± 0,20 <sup>#,§</sup>	1,33± 0,20 <sup>*,#</sup>	2,00± 0,20 <sup>#,§</sup>	2,50± 0,22 <sup>#</sup>	2,00± 0,25 <sup>#,§</sup>	2,00± 0,25 <sup>#,§</sup>	3,00± 0,24 <sup>*,#</sup>
Тромбоцити	0,33± 0,14	1,00± 0,18 <sup>*</sup>	1,33± 0,14 <sup>*,#</sup>	0,33± 0,14	0,50± 0,18 <sup>#</sup>	1,00± 0,24 <sup>*,#</sup>	0,00± 0,19 <sup>§</sup>	0,00± 0,19 <sup>§</sup>
Разом	7,33± 0,19 <sup>#</sup>	7,00± 0,19 <sup>#,§</sup>	6,67± 0,18 <sup>*,#,§</sup>	9,00± 0,20 <sup>*,#,§</sup>	11,00± 0,22 <sup>*,#,§</sup>	8,00± 0,24 <sup>*,#,§</sup>	10,00± 0,25 <sup>*,#,§</sup>	14,00± 0,25 <sup>*,#,§</sup>
Примітки: 1. <sup>*</sup> – p<0,05 у порівнянні з показником до операції; 2. <sup>#</sup> – p<0,05 у порівнянні з показником у пацієнтів з термінальною стадією ГПП, що вижили; 3. <sup>§</sup> – p<0,05 у порівнянні з показником у пацієнтів контрольної групи.								

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 здорових людей.

**Показники ліпопероксидації у хворих основної групи до та після  
оперативного лікування (M±m, n=59)**

Показник	Досліджува на рідина	Норма	До операції	Після операції		
				6 год	1-а доба	3-я доба
ДК, ум.од./л	сироватка	2,51± 0,04	3,91± 0,05*	5,47± 0,06* <sup>#</sup>	4,32± 0,04* <sup>#,§</sup>	3,02± 0,05* <sup>#,§</sup>
ТБК- активні продукти, мкмоль/л	кров	16,8±0,5	31,6± 0,8*	35,7± 1,3* <sup>#</sup>	26,9± 1,2* <sup>#,§</sup>	19,8± 1,1* <sup>#,§</sup>
Примітки: 1. * – p<0,05 порівняно з нормою; 2. # – p<0,05 порівняно з показником до операції; 3. § – p<0,05 порівняно з показником у пацієнтів контрольної групи.						

Окрім надмірної генерації ініціаторів пероксидації ліпідів, яка має місце за будь-якого запального процесу, одним із чинників, який призводить до надмірної активації ліпопереокиснення у хворих з поширеним перитонітом є пригнічення системи антиоксидного захисту. Нами зафіксовано достовірне пригнічення супероксиддисмутазної активності до операції (в 1,9 рази від норми). Через 6 год після операції цей показник дещо зростав, однак це зростання було не достовірним (табл. 5.13). На першу добу після операції ми спостерігали достовірне зростання СОД в 1,6 рази у порівнянні 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 рази у порівнянні з доопераційним періодом, а на третю добу зростання було ще більше (1,9 рази). У плазмі крові каталазна активність навпаки, значно зростала. До операції цей показник був у 1,6 рази вище норми, що становило (36,8±0,7) мкат/л. Після операції спостерігалось подальше зростання даного показника, що ми оцінюємо як реакції на

оперативну травму. Однак вже на кінець першої доби показник досягав рівня до операції. На 3-тю добу спостерігалось значне зниження каталази у плазмі крові (в 1,5 рази відносно доопераційного рівня).

Таблиця 5.13

**Показники ліпопероксидації у хворих основної групи до та після оперативного лікування (M±m, n=59)**

Показник	Дослід-жувана рідина	Норма	До операції	Після операції		
				6 год	1-а доба	3-я доба
СОД, ум.од/(г Hb)	еритроцити	1,04±0,05	0,54±0,03*	0,62±0,02* <sup>#</sup>	0,88±0,02* <sup>#,§</sup>	0,96±0,03 <sup>#,§</sup>
КТ, мкат/(10 <sup>12</sup> ер.)	кров	24,3±0,5	12,1±0,3*	14,6±0,3* <sup>#</sup>	18,4±0,4* <sup>#,§</sup>	22,8±0,4* <sup>#,§</sup>
КТ, мкат/л	плазма	22,6±0,4	36,8±0,7*	42,6±0,8* <sup>#</sup>	33,9±0,7* <sup>#,§</sup>	24,2±0,5* <sup>#,§</sup>
Г-6-ФДГ, ммоль НАДФН/(хв×г Hb)	еритроцити	8,32±0,28	5,76±0,09*	5,22±0,14* <sup>#</sup>	6,88±0,15* <sup>#</sup>	7,96±0,21 <sup>#,§</sup>
ГП, ммоль GSH/(хв×г Hb)	еритроцити	30,8±4,7	21,1±2,2	22,9±1,1	28,4±1,5 <sup>#,§</sup>	29,7±3,2 <sup>#,§</sup>
ГР, мкмоль НАДФН/(10 <sup>12</sup> ер.)	еритроцити	58,3±4,2	42,2±3,4*	36,4±2,6*	48,7±3,1	55,3±3,7 <sup>#,§</sup>
Примітки: 1. * – p<0,05 у порівнянні з нормою; 2. <sup>#</sup> – p<0,05 у порівнянні з показником до операції; 3. <sup>§</sup> – p<0,05 у порівнянні з показником у пацієнтів контрольної групи.						

Активність Г-6-ФДГ у крові достовірно знижувалась, досягаючи рівня 68 % від норми. На 6-у год після операції активність ферменту і далі знижувалась, однак уже до кінця доби нами зафіксовано зростання Г-6-ФДГ в 1,2 рази від доопераційного рівня. На третю добу показник нормалізувався, досягаючи 96 % від рівня здорових людей.

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

У хворих з поширеним перитонітом значно зростала вираженість процесів ендогенної інтоксикації. Нами зафіксовано зростання МСМ1 в 1,5 та МСМ2 в 1,3 рази у хворих до операції. Через 6 год після операції ми спостерігали подальше зростання вмісту молекул середньої маси відповідно в 1,9 та 1,7 рази від норми. До кінця першої доби рівень МСМ почав дещо знижуватись, а до третьої доби нормалізувався. Концентрація  $\alpha_2$ -М знижувалась в 1,5 рази, що, ймовірно, є одним із чинників зростання вмісту МСМ. Через 6 год. після оперативного втручання концентрація цього білка достовірно не змінювалась від доопераційного рівня, а до кінця першої доби зростала в 1,3 рази. На третю добу концентрація  $\alpha_2$ -М досягла  $3,32 \pm 0,07$  г/л, що достовірно не відрізняється від рівня здорових людей (табл. 5.14).

Зрозуміло, що головним критерієм ефективності запропонованих лікувальних заходів у хворих з гострим поширеним перитонітом є показник летальності, який в основній групі склав 5 випадків (8,5 %), тоді як в контрольній групі – в 1,7 рази вище – 9 випадків (14,1 %) (табл. 5.15).

Число релапаротомій в контрольній групі було – 4 випадків (6,3 %), порівняно з цим же показником в групі хворих, яким застосовували запропонований нами комплекс лікувальних заходів, частота релапаротомій була в 1,9 рази менша і склала 3,4 % (2 випадки) (рис. 5.2).

Ще більш вираженим було розходження по частоті ускладнень, яка склала в контрольній групі – 73,6 % (47 випадків), в основній – 39,1 % (23 випадки), тобто в 1,9 рази рідше порівняно з контролем (рис. 5.3).

**Показники ендогенної інтоксикації у хворих основної групи до та після оперативного лікування (M±m, n=59)**

Показник	Досліджу-вана рідина	Норма	До операції	Після операції		
				6 год	1-а доба	3-я доба
МСМ <sub>1</sub> , ум. од. екст.	плазма	0,246± 0,014	0,358± 0,016*	0,462± 0,018* <sup>#</sup>	0,387± 0,016*	0,267± 0,012 <sup>#</sup>
МСМ <sub>2</sub> , ум. од. екст.	плазма	0,296± 0,016	0,379± 0,018*	0,517± 0,027* <sup>#</sup>	0,432± 0,022*	0,321± 0,016 <sup>#,§</sup>
α <sub>2</sub> -М, г/л	плазма	3,45± 0,08	2,36± 0,05*	2,44± 0,06*	3,12± 0,05* <sup>#</sup>	3,32± 0,07 <sup>#,§</sup>

Примітки: 1. \* – p<0,05 порівняно з нормою;  
2. # – p<0,05 порівняно з показником до операції;  
3. § – p<0,05 порівняно з показником у пацієнтів контрольної групи.

Таблиця 5.15

**Результати лікування хворих з ГПП**

Ускладнення	Контрольна група (n=64)		Основна група (n=59)	
	кількість	частота, %	кількість	частота, %
Летальність	9	14,1	5	8,5
Частота релапаротомій	4	6,3	2	3,4
Нагноєння післяопераційної рани	9	14,1	5	8,5
Післяопераційні пневмонії	8	12,5	4	6,8
ТЕЛА	2	3,1	1	1,7
Міжпетлеві абсцеси	2	3,1	–	–
Кишкові нориді	5	7,8	3	5,1
Рання спайкова непрохідність кишки	4	6,3	1	1,7
Інфаркт міокарду	3	4,7	2	3,4
Гострий післяопераційний панкреатит	1	1,6	–	–
Всього поопераційних ускладнень	47	73,6	23	39,1



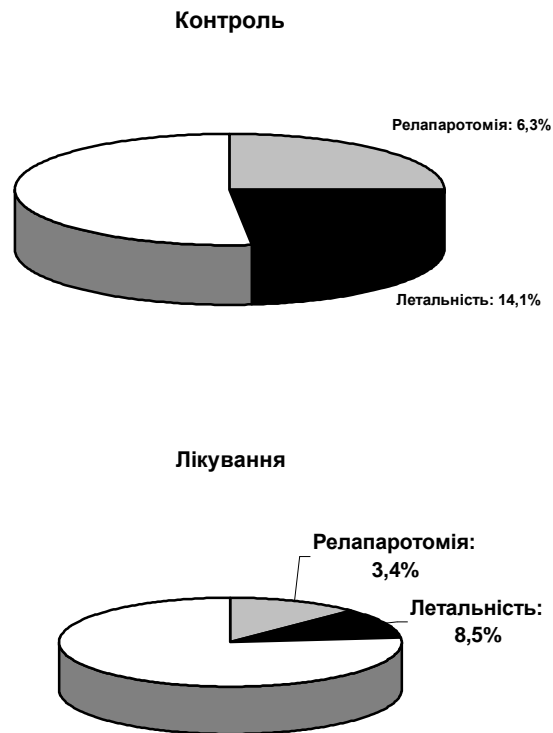


Рис. 5.2. Летальність і кількість релапаротомій в клінічних групах хворих з гострим поширеним перитонітом.

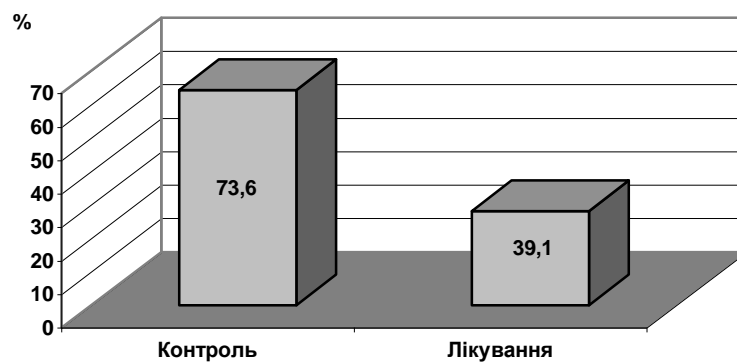


Рис. 5.3. Загальна кількість ускладнень в клінічних групах.

Аналіз частоти виявлених гнійно-септичних ускладнень показав, що в їх структурі: нагноєння післяопераційних ран, міжпетлеві абсцеси, кишкові нориці. Порівняльна оцінка виявила достовірне зниження частоти нагноєння післяопераційних ран – в 5 випадках (8,5 %) в групі хворих, що отримували лікування по запропонованій нами програмі. В контрольній групі значення відповідного показника складало відповідно 9 випадків (14,1 %), кишкові нориці – в контрольній групі мали місце у 7,8 % (5 випадків), тоді як в основній – 3 випадки (5,1 %). У цих хворих відмічено 2 випадки (3,1 %) міжпетлевих абсцесів (в основній групі цих ускладнень не було).

У хворих контрольної групи відмічалось в 2 рази більше випадків післяопераційних пневмоній – 8 (12,5 %), в групі пацієнтів, яким проводили запропонований нами комплекс заходів, частота пневмоній була значно меншою – 6,8 % (4 випадки). Також зменшення тривалості інтубації веде до зменшення частоти пневмоній.

Рання спайкова непрохідність кишки у хворих контрольної групи зустрічалась в 3,7 рази частіше – 6,3 %, тоді як в основній – 1,7 %, відповідно 4 і 1 випадки в контрольній і основній групах хворих з ГПП. Тромбоемболія легеневої артерії – 2 випадки в контрольній групі (3,1 %) та 1,7 % (1 випадок) в основній групі хворих. Також серед ускладнень відмічено 3 випадки гострого інфаркту міокарда в контрольній групі та 2 випадки (3,4 %) в основній групі хворих. Крім цього, спостерігався 1 випадок (1,6 %) гострого післяопераційного панкреатиту в контрольній групі хворих з ГПП, в основній же групі жодного випадку цього ускладнення не відмічено.

Таким чином, аналіз лікування результатів свідчить, що в основній групі порівняно з контрольною визначалась більш виражена динаміка відновлення основних функціональних показників, що характеризують тяжкість протікання гострого поширеного перитоніту, зменшення частоти гнійно-септичних ускладнень. Найбільш суттєвим виявилось зменшення частоти виникнення нозокоміальних пневмоній, нагноєння післяопераційної

рани, міжпетлевих абсцесів та ранньої спайкової непрохідності кишки. В свою чергу це послужило безпосередньою причиною зменшення числа проведення санаційних і реконструктивних релапаротомій. Сукупність одержаних клінічних ефектів від здійснення запропонованого і апробованого в роботі комплексу заходів знайшло відображення в суттєвому зниженні летальності в основній групі.

Отже, запропоновані нами лікувальні заходи в комплексному лікуванні хворих з гострим поширеним перитонітом – це ефективний метод корекції проявів ентерогенної інфекції, що приводить до суттєвого покращення показників ефективності лікування за рахунок етіопатогенетичної дії на фактори, що визначають прогресування синдрому ентеральної недостатності і ендогенної інтоксикації в цілому.

Матеріали даного розділу опубліковані в наступних працях [69; 70; 72; 73; 75; 80; 82].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проблема лікування перитоніту, особливо розповсюджених форм, являє собою одне з найскладніших завдань абдомінальної хірургії. Не дивлячись на досягнуті успіхи, результати лікування перитоніту залишаються незадовільними, летальність, за даними різних авторів, від перитоніту в цілому коливається від 23 до 60 %.

На думку більшості дослідників, симптомокомплекс, що спостерігається при гострій хірургічній патології, – синдром ентеральної недостатності – є одним з ключових факторів прогресування захворювання, який супроводжується порушенням всіх функцій травного каналу, коли кишка стає основним джерелом інтоксикації і розвитку поліорганної недостатності [33; 36; 38; 52].

Необхідно відмітити, що патогенез СЕН за останні роки інтенсивно вивчається. Так, на сьогоднішній день встановлено, що одним з механізмів, які визначають зміни моторної функції ШКТ, є порушення співвідношення між симпатичною та парасимпатичною нервовою системою [52; 85; 101; 185]. Проміжні продукти незавершеного метаболізму негативно впливають на передачу нервових імпульсів, викликають некротичні зміни гладком'язевих елементів стінки кишки і загибель нейронів міжм'язевого сплетення [109; 114; 122]. В подальшому міоцити виявляються нездатні до сприйняття нервових імпульсів через виражені метаболічні зміни і внутрішньоклітинні електролітні порушення. Все це веде до розтягнення петель кишки і підвищенню внутрішньо порожнинного тиску [123; 184], а виникаючий застій супроводжується місцевим підвищенням венозного тиску, що приводить до пригнічення резорбції газів і подальшого збільшення внутрішньокишкового тиску. Коли величина останнього досягає рівня діастолічного тиску, припиняється всмоктування рідини, що, в свою чергу,

обумовлює ще більше розтягнення кишки і порушення харчування стінки кишки [140; 185].

Описані процеси поглиблюються прогресуючою ендogenous інтоксикацією, токсичну дію на стінку кишки прямо і опосередковано виявляють экзо- і ендотоксини, а також «фактори агресії» та продукти безперервного метаболізму мікрофлори, що постійно розмножується і колонізує проксимальні відділи травного каналу [142; 268]. Коли до пригнічення моторики кишки приєднується зниження інтрамурального кровотоку, інтенсивність процесів переварювання і всмоктування різко знижується, досягаючи критичного рівня.

Зрозуміло, що в зв'язку з появою все більшої кількості повідомлень про розшифровку окремих ланок патогенезу СЕН, пошук адекватних способів дії на них з метою купування стає досить актуальним завданням, змушує науковців застосовувати спроби профілактики і корекції розвитку даного симптомокомплексу з метою попередження розвитку поліорганної дисфункції при перитоніті, а відповідно зменшенню частоти ускладнень і підвищенню ефективності лікування.

Так як основною причиною летальних наслідків є поліорганна дисфункція, вираженість якої залежить від стадії та поширеності перитоніту, все більшу роль в ініціюванні ПД відводять синдрому ентеральної недостатності. Окремі автори рекомендують виділяти СЕН, як другу стадію перитоніту, наводячи паралелі з гострою непрохідністю кишок. На думку інших, одним з ведучих патогенетичних механізмів розвитку ПД при перитоніті є ураження печінки, зокрема, пригнічення монооксигеназної системи (МОС) цього органу [269; 275]. На думку Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В. и др. (2001) в основі загальної концепції патогенезу ПД у хворих на гострий поширений перитоніт є ішемія тканин на фоні зниження серцевого викиду.

Все вищевикладене призвело до постановки мети нашого дослідження – покращити результати хірургічного лікування хворих з гострим поширеним

перитонітом шляхом розробки алгоритму ранньої діагностики і корекції синдрому поліорганної недостатності.

Відповідно до поставленої мети і завдань робота складається з клінічної та експериментальної частини.

В експерименті на щурах 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 полягали в набряку строми, наявності мікрогеморагій, розвитку 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 відмічалася незначна інфільтрація мононуклеарними гістіоцитами та нейтрофільними лейкоцитами, помірне розширення дрібних жовчних протоків, що свідчить про централобулярний холестаз. 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 носить генералізований характер і стосується як внутрішньосудинних розладів в самих клубочках так і в стромальних елементах, спостерігаються 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 спостерігалась десквамація епітеліоцитів, підвищення проникливості 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 стверджена наступна етапність тяжкості ураження органів: серце, легені, печінка, кишка, нирки.

ПОЛ та антиоксидантний захист є одним з основних механізмів пошкодження клітин та розвитку ендогенної інтоксикації при ГПП, тому нами в експерименті вивчено активність ПОЛ і рівень антиоксидантного захисту. Нами зафіксовано значні зміни показників, що характеризують активність процесів ліпідної пероксидації в умовах змодельованого поширеного перитоніту. Концентрація ДК через 24 години після моделювання патології зростає у 2,5 рази у порівнянні з здоровими тваринами. На 36-ту годину від початку експерименту цей показник ще більше зріс і був у 2,7 рази вищий за норму. Аналогічні зміни, однак дещо менше виражені, відмічені нами і стосовно ТБК-активних продуктів переокиснення ліпідів. Концентрація продуктів ліпідної пероксидації є результатом активності їх утворення та блокування цього процесу системою антиоксидантного захисту. Нами зафіксовано значні відхилення показників активності ферментної ланки антиоксидантного захисту.

Один з ключових ферментів, що бере участь у дисмутації супероксидних аніон-радикалів – ініціаторів ланцюга вільнорадикального окиснення – супероксиддисмутаза на 24-ту год мав дещо вищу активність, ніж у нормі, що можна вважати компенсаторною реакцією на різке зростання вільнорадикальних субстратів даного ензиму. На 36-ту год ми спостерігали дещо іншу картину – активність ферменту достовірно знижувалася і становила 81,8 % від норми. Це, на нашу думку, вказує на виснаження синтетичних резервів даного ензиму і є прогностично несприятливою ознакою. Визначення даного ферменту в еритроцитах показало результати аналогічні до тих, які мали місце при дослідженні СОД. Однак у плазмі крові каталазна активність різко зростала і на 24 год була в 1,7 а до 36-ої – у 2 рази вищою, ніж аналогічний показник здорових тварин. Ми вважаємо, що це є свідченням пошкодження еритроцитарних мембран і виходу каталази у плазму.

Активність ще одного, дуже важливого ферменту антиоксидантного захисту – Г-6-ФДГ була достовірно нижчою від рівня інтактних тварин вже на 24 год



від початку експерименту, а до 36-ої години активність ензиму знижувалась ще більше і досягала рівня 64 % від норми. Оскільки даний фермент є основним у системі відновлення НАД, нам важливо було дізнатися, як буде поводити себе глутатіонова ланка антиоксидантної системи, для якої НАДН є основним відновним еквівалентом. Нами зафіксовано достовірне зниження ГП на 24-ту год від початку моделювання експериментального перитоніту. Цей показник складав 64 % від рівня інтактних тварин. Це означає, що продукти вільнорадикального окиснення не можуть відновлюватися на стадії подовження ланцюга і можуть започатковувати нові ланцюги ліпопероксидації. До 36-ої год активність ферменту зазнавала ще більших змін і становила 59 % від норми. Знижувалась також активність ще одного ензиму глутатіонової ланки системи антиоксидного захисту – глутатіонредуктази. На 24 год від початку експерименту вона становила 79 % від норми, а до 36-ої год цей показник знизився до 70 % від рівня інтактних тварин.

Таким чином, за експериментального перитоніту нами зафіксовано значне порушення співвідношення у системі ПОЛ/АОС, яке виражалось активацією процесів ліпідної пероксидації та зміною активності ферментів ланки системи антиоксидного захисту, для якої характерною була початкова активація та подальше пригнічення активності ключових ферментів антиоксидантної системи.

Ще одним параметром, який характеризує перебіг інтоксикаційного та дисметаболичного синдрому є вираженість процесів ендогенної інтоксикації. У своїх дослідженнях ми встановили, що концентрація основних маркерів вираженості токсикаційного синдрому – молекул середньої маси достовірно зростає вже до 24-ої год від моменту моделювання експериментального перитоніту. Так, рівень МСМ<sub>1</sub> був вищим на 74,5 %, а МСМ<sub>2</sub> – на 69 % від інтактних тварин, а до 36-ої год він зростає ще більше і становив відповідно 189 % та 178 % від норми. Оскільки рівень МСМ залежить з одного боку від інтенсивності розпаду біополімерів, а з іншого – від швидкості їх виведення

через нирки, ми можемо думати про порушення обох складових цього процесу. Основними компонентами фракції МСМ є середньо молекулярні пептиди. Розпад білкових молекул, наслідком якого є утворення середньомолекулярних пептидів, відбувається за дії протеїназ. Важливим інгібітором протеїназ є  $\alpha_2$ -макроглобулін ( $\alpha_2$ -М). Нами зафіксовано значне зниження  $\alpha_2$ -М у тварин з експериментальним перитонітом. Так, на 24 год експерименту цей показник був у 1,5 рази нижче, ніж у інтактних тварин. Через 36 год експерименту рівень  $\alpha_2$ -М ще більше знизився – у 1,9 рази нижче за норму, що вказує на виражену активацію розпаду білків за умов експериментального перитоніту.

З метою корекції порушень метаболічних процесів, які мали місце за експериментального перитоніту нами було застосовано емоксипін, який має антиоксидантну дію, стабілізує клітинну мембрану, пригнічує агрегацію тромбоцитів і нейтрофілів, має фібринолітичну активність, збільшує вміст циклічних нуклеотидів у тканинах, зменшує проникність судинної стінки.

Отримані нами результати вказують на виражену позитивну дію цього препарату. Так, емоксипін знижував інтенсивність ліпідної пероксидації, що вказує на виражену антиоксидантну активність препарату і попередження при його застосуванні гіперактивації ПОЛ. Активність ферментів антиоксидного захисту також зазнавала позитивних змін.

Нормалізація процесів ліпідної пероксидації відобразилась і на вираженості синдрому ендогенної інтоксикації. Нами зафіксовано зниження вмісту МСМ1 в 1,2 та 1,4 рази через 24 та 36 год після моделювання гострого перитоніту та МСМ2 в 1,3 і 1,2 рази відповідно до досліджуваних термінів. Окрім стабілізації мембран, на це впливає і зростання концентрації  $\alpha_2$ -М і, відповідно, пригнічення активності протеїназ. У нашому експерименті вміст  $\alpha_2$ -М зріс через 24 год в 1,2, а через 36 год в 1,7 рази у порівнянні з ураженими тваринами, яким корекція не проводилась.

Враховуючи, що морфологічним підґрунтям поліорганної дисфункції є дистрофічно-некротичні процеси, нами вивчено рівень маркера

пошкодження тонкої кишки (I-FABP), печінки (L-FABP) та серця (H-FABP) на момент поступлення. Клінічно ступінь ПД вивчали за модифікованою нами шкалою Bernard G.R. та співавт. (1995р.).

У пацієнтів з реактивною стадією ГПП рівень H-FABP достовірно зростав у 1,2 рази, з токсичною стадією ГПП достовірно – у 7,6 рази, і у токсичній стадії ГПП нами відмічено достовірне зростання H-FABP у 1,9 рази у порівнянні з контролем, також достовірним було зростання показника у токсичній стадії ГПП порівняно з реактивною і токсичною.

У пацієнтів з реактивною стадією ГПП рівень I-FABP зростав у 1,7 рази, з токсичною стадією ГПП – у 3,1 рази, проте ці показники статистично не відрізнялися порівняно з контрольною величиною і між собою. І лише у токсичній стадії ГПП нами відмічено достовірне зростання I-FABP у 4,7 рази у порівнянні з контролем, також достовірним було зростання показника порівняно з реактивною стадією ГПП.

Характеризуючи рівень L-FABP у пацієнтів з реактивною стадією ГПП, то він зростав у 1,6 рази, з токсичною стадією ГПП – у 1,3 рази, і у термінальній стадії ГПП нами відмічено зростання L-FABP більш ніж у 2,0 рази від контрольної величини, всі ці показники статистично достовірно відрізнялися від контролю. Графічно динаміка активності некротичних процесів у слизовій тонкої кишки, печінці, серці на основі маркерів пошкодження у хворих з різними стадіями ГПП представлена на рис. 6.1.

У хворих з ГПП в реактивній стадії прояви поліорганної дисфункції нами не відмічено. Лише у двох пацієнтів відмічали 1 бал або компенсовану дисфункцію серцево-судинної системи за шкалою Bernard G.R.

У хворих в токсичній стадії ГПП середній бал ПД становив  $(3,00 \pm 0,14)$  балів, в основному за рахунок субкомпенсованої дисфункції серцево-судинної і дихальної систем.

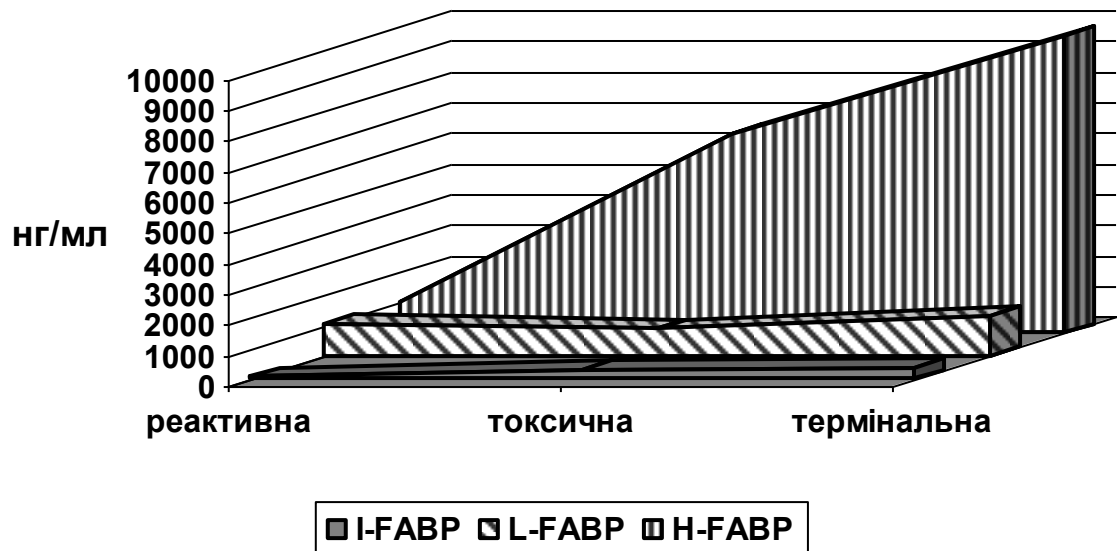


Рис. 6.1. Динаміка активності некротичних процесів у слизовій тонкій кишці, печінці, серці на основі маркерів пошкодження у хворих з різними стадіями ГПП на момент поступлення.

У термінальній стадії ГПП відмічено достовірне зростання ПД – середній бал становив  $(6,83 \pm 0,33)$  – явища поліорганної недостатності. При цьому дисфункція дихальної системи, ЦНС, печінки, тромбоцитарного гемостазу була субкомпенсованою, а серцево-судинної і видільної систем – декомпенсованою. Графічно динаміка зростання ПД представлена на рис. 6.2.

Таким чином, проводячи паралелі між активністю некротичних процесів у слизовій тонкій кишці, печінці, серці та вираженістю поліорганної дисфункції можна зробити наступні висновки. Не зважаючи на те, що у хворих з реактивною стадією ГПП клінічно проявів поліорганної дисфункції нами не виявлено, активність некротичних процесів за маркерами тканинного пошкодження у слизовій тонкій кишці зросли в 1,7 рази, печінці – у 1,6 рази, в серці – 1,2 рази, ініціюючи морфологічне підґрунтя для розвитку поліорганної дисфункції в наступних стадіях. Як бачимо, зростання

маркера пошкодження тонкої кишки було найбільшим, що очевидно пов'язано з рефлекторним зменшенням вісцерального кровотоку в перші години розвитку ГПП.

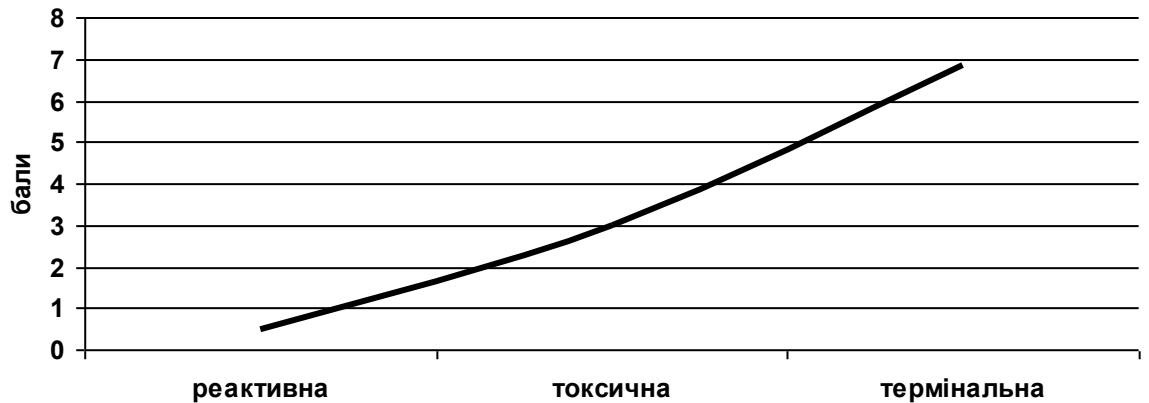


Рис. 6.2. Динаміка зростання поліорганної дисфункції у хворих з різними стадіями ГПП.

У наступній, токсичній, стадії ГПП нами відмічено значне зростання рівня маркера пошкодження кардіоміоцитів, останній зростав більш, ніж в 6,4 рази. В той час як рівень I-FABP збільшувався в 1,8 рази, L-FABP – зменшувався в 0,8 рази. Паралельно із зростанням активності некротичних процесів в кардіоміоцитах у хворих з токсичною стадією ГПП з'явилися клінічні прояви дисфункції серцево-судинної та дихальної систем. Таким чином, можна зробити висновок, що найбільш чутливим органом-мішенню до дії токсинів у хворих з другою стадією ГПП є серце. Зниження внаслідок цього фракції викиду є основною ланкою в ініціюванні швидкого розвитку поліорганної недостатності в термінальній стадії ГПП. На фоні цього достовірне зростання маркера тканинного пошкодження тонкої кишки – в 1,5 рази клінічно проявляється синдромом ентеральної недостатності. Наростання ендогенної інтоксикації за рахунок синдрому ентеральної недостатності у хворих з термінальною стадією ГПП призводить до розвитку незворотних змін у життєво важливих органах та системах.

Так, ініціатором поліорганної недостатності у хворих на гострий поширений перитоніт є дисфункція серцево-судинної системи, про що свідчить зростання більш ніж у 6,4 рази активності некротичних процесів у кардіоміоцитах за маркером їх пошкодження Н-FABP. Це спонукало до розробки ефективних методів кардіопротекції у хворих на гострий поширений перитоніт в до та післяопераційному періодах, що є реальним шляхом для покращення результатів хірургічного лікування даної категорії хворих.

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 рази від показників у практично здорових осіб.

В токсичній стадії ГПП рівень Н-FABP в одиницях відносно контролю (практично здорові) до операції перевищував рівень інших маркерів пошкодження більше як у 2 рази, а на першу добу після операції більше ніж в 3 рази. В подальшому відмічалось стрімке зниження активності некротичних процесів в кардіоміоцитах, проте і на сьому добу після операції перевищували контрольний показник у 5,7 рази. Пік активності некротичних процесів в гепатоцитах також припадав на першу добу післяопераційного періоду з поступовим зниженням його рівня до сьомої доби. Навпроти, рівень маркера пошкодження тонкої кишки поступово зростав до п'ятої доби післяопераційного періоду, що відповідав другій хвилі зростання Н-FABP, і навіть на сьому добу перевищував контрольний показник в 4 рази.

В термінальній стадії ГПП 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 в 10,3 рази перевищував контрольну величину. Рівень активності некротичних процесів в печінці був максимальним також на першу добу, поступово

знижувався і з четвертої доби 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.

В реактивній стадії ГПП нами не відмічено проявів поліорганної недостатності. За шкалою Bernard G.R. у хворих на ГПП з реактивною стадією захворювання виявлено, що на момент поступлення поліорганна дисфункція (ПД) складала три бали, в основному за рахунок дисфункції серцево-судинної та дихальної систем. При чому разом із зростанням рівня маркера H-FABP відмічено достовірне зростання в 1,5 рази 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 рази порівняно з показником до операції, а вже на другу добу після операції – був на 11 % менше ніж до операції. Починаючи з третьої доби післяопераційного періоду рівень ПД достовірно знижувався у порівнянні з показником до операції, і з шостої доби ознак ПД не відмічено.

У пацієнтів контрольної групи з термінальною стадією ГПП і благоприємним 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 відмічено.

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 зростає до  $(10,00 \pm 0,20)$  балів, а до сьомої доби – до  $(16,0 \pm 0,30)$  балів (виражена поліорганна недостатність).

Таким чином, клінікоекспериментальний 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.

А тому, однією із умов комплексного лікування хворих з ГПП є включення медикаментних середників кардіопротекторної дії в поєднанні з класичними препаратами інотропної підтримки.

В експерименті і клінічно вивчено ефективність кардіопротектора антиоксидантної дії емоксипіну. В клініці препарат призначали довенно 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 рази і досягав  $(3,91 \pm 0,05)$  ум.од, а ТБК-активних продуктів – в 1,9 рази, досягнувши  $(31,6 \pm 0,8)$  мкмоль/л. Оперативне втручання спровокувало ще більше зростання процесів ліпопероксидації. На шосту годину після операції вміст ДК зріс в 1,4 рази у порівнянні з аналогічними



показником до операції, а ТБК-активних продуктів – в 1,2 рази, досягнувши відповідно 218 % та % 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 здорових людей.

У хворих з ГПП зафіксовано достовірне пригнічення супероксиддисмутази до операції (в 1,9 рази від норми). Через 6 годин після операції цей показник дещо зростає, однак це зростання було не достовірним. На першу добу після операції спостерігали достовірне зростання СОД в 1,6 рази у порівнянні 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 рази у порівнянні з доопераційним періодом, а на третю добу зростання було ще більше (1,9 рази). У плазмі крові каталазна активність навпаки, значно зростала. До операції цей показник був у 1,6 рази вище норми, що становило  $(36,8 \pm 0,7)$  мкат/л. Після операції спостерігалось подальше зростання даного показника, що ми оцінюємо як реакції на оперативну травму. Однак, вже на кінець першої доби показник досягав рівня до операції, на третю добу спостерігалось значне зниження каталази у плазмі крові (в 1,5 рази 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 рази від доопераційного рівня. На третю добу показник нормалізувався, досягаючи 96 % від рівня 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 рази відповідно. Через 6 годин після операції показники

залишались майже на доопераційному рівні. До кінця першої доби активність ГП зросла в 1,3 рази, а до третьої досягла 97 % від норми. Глутатіонредуктазна активність нормалізувалась дещо повільніше, однак до кінця третьої доби також наближалась до норми.

Прооперовано 100 % пацієнтів. Висічення або вшивання перфоративної гастродуоденальної виразки з пілородуоденопластикою виконано у 56,8 % пацієнтів. Апендектомію з дренаванням черевної порожнини проведено 24 пацієнтам (39,2 %), холецистектомію – у 19,6 % хворих, резекцію тонкої кишки – у 19,6 % (у 8 хворих операцію завершено виведенням ентеростоми, у 4 відновлено цілісність травного тракту). Операцію Гартмана виконано 5 хворим (8,1 %), 7 хворим виконано правобічну геміколектомію. Дренавання 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 черевної порожнини і дренавання 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 – 47 (73,6 %), в основній – 23 (39,1 %)).

Рівень післяопераційної летальності в основній групі склав 8,5 %, у контрольній групі – 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 рівня в 7 разів маркерів пошкодження кардіоміоцитів H-FABP і

при дисфункції дихальної і серцево-судинної систем менш ніж 2 бали за шкалою Bernard G.R. є обґрунтованими показами до тривалої (до 7 діб) закритої назоінтестинальній 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 надавати відкритим методам інтубації кишки: етеростоми (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/г. Навпроти, при токсичній (5–8) lg КУО/г і термінальній стадіях ГПП домінуючою мікрофлорою є анаероби і факультативно-анаеробна мікрофлора в етіологічно значущих контамінаціях, з високим ступенем (більше 9 lg КУО/г) бактеріальної контамінації черевної порожнини, тобто зміною фактора та кількості мікрофлори, що є прогностичним критерієм вірогідності прогресування перитоніту, що вимагає доцільності в накладанні програмованої лапаростоми (5,7 % хворих) і корекції антибіотикотерапії.

Враховуючи вищесказане нами удосконалений алгоритм лікування хворих з ГПП, який включає в себе:

- ліквідація джерела перитоніту;
- вибір методу тривалої декомпресії в залежності від рівня ПД за шкалою Bernard G.R. (при дисфункції дихальної системи більше 2 балів і ПОН – 7 і більше балів – відкриті методи декомпресії) та рівнем маркера ушкодження тонкої кишки;
- програмована лапаростомія - 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 довенно;
- інотропна підтримка: препаратом вибору вважали добутамін, який

вводили довенно під час доопераційної підготовки, інтраопераційної 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.

Мета інотропної терапії – підтримка за допомогою речовини адекватного серцевого викиду,  $AT_{cp}$ , діурезу і  $SvO_2$ . Якщо метою при назначенні адренергічних препаратів є одержання максимальної вигоди, то необхідно врахувати наступні головні завдання:

- а) концентрацію назначеного  $\beta$  – агоністу;
- б) кількість адренергічних рецепторів і їх зв'язуючу активність (афінітет);
- в) концентрацію іонів кальцію (вона повинна бути достатньою).

Стимулюючи  $\beta$ -1-адренорецептори, добутамін викликає інотропний ефект у дозах 2,5 – 10 мкг/кг·хв: помірно збільшує частоту серцевих скорочень, серцевий викид, знижує загальний судинний периферичний опір і судинний опір у малому колі кровообігу, не змінює артеріального тиску, збільшує коронарний та вісцеральний кровотік. Сприяє збільшенню серцевого викиду, підвищуючи перфузію нирок, стимулює екскрецію натрію і води. Добутамін – препарат вибору для пацієнтів з низьким серцевим індексом після поповнення об'єму циркулюючої крові.

Зниження добутаміном перед- та післянавантаження, збільшення коронарного кровотоку, сприяє відновленню енергетичного балансу у міокарді, що в загальному має кардіопротекторний ефект. Необхідною умовою тривалого (протягом кількох діб) підтримання цього ефекту в переопераційному періоді є підтримання належного кальцієвого обміну та застосування препаратів з мембраностабілізуючою дією на клітини, зокрема на кардіоміоцити. Мембраностабілізуючий ефект забезпечується введенням препаратів із групи антиоксидантів, які дозволяють різко знизити активність ПОЛ та відновити резерв антиоксидантного захисту. Одним з найкращих антиоксидантів на нашу думку є емоксипін. До переваг цього препарату над іншими слід віднести: водорозчинність препарату, що дозволяє вводити його

парентерально у пацієнтів з ГПП, коли не можливе ентеральне введення препаратів; автономність дії емоксипіну (на відміну від антиоксиданту – аскорбінової кислоти, який проявляє свої антиоксидантні властивості тільки при достатній кількості іншого препарату цієї групи – вітаміну Е); низька вартість препарату.

Таким чином, у пацієнтів другої групи в основу медикаментозної терапії покладено принцип інотропної підтримки:

- препаратом вибору вважали добутамін, який вводили під час доопераційної підготовки, інтраопераційної та в післяопераційному періоді при нормальному серцевому індексі в дозі 5 – 10 мкг/(кг·хв), а у випадку зниження АТ – дофамін в дозі 10 – 20 мкг/(кг·хв);
- емоксипін в дозі не менше 10 мг/кг/д внутрішньовенно;
- підтримання рівня електrolітів в крові шляхом введення полііонних збалансованих розчинів.

Після проведеної клінічної апробації і застосування запропонованого комплексу лікувальних заходів нами відмічено наступне. Так у хворих з токсичною стадією ГПП на момент поступлення рівень ПД склав (3,00±0,11) балів, що не відрізнялося від аналогічного показника у хворих контрольної групи. Проте в подальшому, починаючи з першої доби після операції рівень ПД статистично достовірно знижувався у порівнянні з пацієнтами 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 токсичної стадією ГПП ознак поліорганної дисфункції не відмічали. Знизити рівень ПД у даного контингенту хворих нам вдалося за рахунок статистично достовірного зменшення рівня 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 добу 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 %, другу – на 27,2 % у порівнянні з аналогічним показником пацієнтів контрольної групи, а починаючи з п'ятої доби у хворих основної групи ознак поліорганної дисфункції не відмічено. У пацієнтів основної групи з термінальною стадією ГПП відмічено, що рівень дисфункції серцево-судинної системи на першу добу після операції знизився на 16,5 %, другу добу – 24,8 %, дихальної системи на першу добу після операції на 24,8 %. Рівень дисфункції печінки недостовірно зростав на 0,33 бали за шкалою Bernard G.R. на першу і другу добу після операції. Нами відмічено статистично достовірне зниження дисфункції видільної системи на другу добу після операції на 49,6 %, третю □ на 50,7 %, четверту □ на 67,0 %.

Процеси ендогенної інтоксикації значно зростали у хворих основної групи з ГПП. Нами зафіксовано зростання до операції МСМ1, МСМ2 в 1,5 та 1,3 рази відповідно. Спостерігали подальше зростання вмісту молекул середньої маси відповідно в 1,9 та 1,7 рази від норми – через 6 годин після операції. До кінця першої доби рівень МСМ почав дещо знижуватись, а до третьої доби нормалізувався. Концентрація  $\alpha_2$ -М знижувалась в 1,5 рази, що, ймовірно, є одним із чинників зростання вмісту МСМ. Через 6 годин після оперативного втручання концентрація цього білка достовірно не змінювалась від доопераційного рівня, а до кінця першої доби зростала в 1,3 рази. На третю добу концентрація  $\alpha_2$ -М досягла  $(3,32 \pm 0,07)$  г/л, що достовірно не відрізняється від рівня здорових людей.

Про ефективність запропонованого лікування свідчить зниження на першу добу рівня Н-ФАВР 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 % менше, порівняно з контрольною групою. 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) закрыта 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  $9 \lg \text{ КУО/мл}$ ) 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Абдуллаев Э.Г., Бабышин В.В. Плазмаферез с экстракорпоральной мембранной оксигенацией крови в лечении перитонита // Клиническая хирургия. - 1989. – № 4. – С. 47-48.
2. Азизов Ю.М., Семавин И.Е., Казаков И.В. Возможные пути формирования пула кислоторастворимой фракции плазмы крови у больных разлитым гнойным перитонитом // Терапевтический архив. – 1990. – № 2. – С. 99-104.
3. Аксенова С.В., Салехов С.А. Лазер в хирургии осложнений перитонита // Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. – СПб., 1998. – С.19.
4. Александрова А.Е., Енохин С.Ф., Медведев Ю.В. Антигипоксическая активность и механизм действия олифена // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: материалы Второй Всеросс. конф. – М., 1999. – С. 5.
5. Алексеев С.А. Абдоминальный хирургический сепсис. – Мн.: Юнипак, 2005. – 256 с.
6. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 41-43.
7. Андриющенко В.П., Жовнірук Я.О., Федоренко С.Т. Тривала декомпресія тонкої кишки в хірургічному лікуванні гострої непрохідності кишечника і перитоніту // Клін. хірургія. – 1993. – № 4. – С. 22-25.
8. Андриющенко В.П., Федоренко С.Т., Дворчин О.М. Синдром ентеральної недостатності: погляд на проблему у світлі досвіду клініки // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 1-2. – С. 127-129.
9. Аполлонин А.В., Рудик А.А., Кропачева Е.И. Применение плазмы крови с повышенными титрами антител к гликозиду Рехомотина при перитонитах // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1990. – № 4. – С. 64-70.

10. Аркатов В.А., Серебрякова Т.Н., Малоштан В.А. Интегральные показатели кислородного обмена у больных пожилого и старческого возраста в течение различных фаз перитонита // Анестезиол. и реаниматол. – 1985. – № 2. – С. 33-35.
11. Архипенко Ю.В., Сазонтова Т.Г. Роль про- и антиоксидантных факторов при адаптации к различным видам гипоксии // Материалы междунар. симп. "Кислород и свободные радикалы". – Гродно, 1996. – С. 7-8.
12. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия. – М.: Ин-т биомед. химии, 1996. – 470 с.
13. Ашмарин И.П., Обухова М.Ф. Регуляторные пептиды, функционально-непрерывная совокупность // Биохимия. – 1986. – Т. 51, № 4.– С. 531-545.
14. Ашрафов Р.А. Реакция регионального абдоминального кровотока при перитоните на применение вазоактивных препаратов по данным селективной ангиографии и реографии // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2002. – № 4. – С. 20-24.
15. Ашрафов Р.А., Давидов М.М. Дренирование и лаваж брюшной полости, декомпрессия и лаваж полых органов желудочно-кишечного тракта в лечении перитонита // Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 56-58.
16. Бабаджанов Б.Д., Курьязов Б.Н. Комбинированное применение лазеров в профилактике гнойно-септических осложнений в плановой абдоминальной хирургии // Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. – СПб., 1998. – С. 23-24.
17. Бабышин В.В., Абдуллаев Э.Г. Опыт применения мембранной гемооксигенации в лечении больных с эндогенной интоксикацией // Вестник хирургии. – 1990. – № 7. – С. 104-105.
18. Багдатыев В.Е. Респираторный дистресс-синдром взрослых у больных перитонитом // Хирургия. – 1988. – № 2. – С. 77-84.
19. Базаревич Г.Н., Богданович У.Н., Волкова И.Н. Медиаторные механизмы регуляции дыхания и их коррекция при экстремальных

состояниях. – Л.: Медицина, 1979. – ...с.

20. Базарова В.Г. Оценка тяжести поражения головного мозга по данным титров аутоантител к субъединицам глутаматных рецепторов у больных с тяжелыми формами острых отравлений нейротропными веществами: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2002. – ... с.

21. Белобородов В.Б. Сепсис – современная проблема клинической медицины // Русский медицинский журнал – 1997. – Т. 5, № 24. – С. 1591-1596.

22. Белокуров Ю.Н., Рыбачков В.В., Белокуров С.Ю. Структура эндоинтоксикации при перитоните и пути ее устранения // Вестник хирургии. – 1987. – № 10. – С. 42-45.

23. Белокуров Ю.Н, Якубова Р.Р. Белокуров С.Ю. Динамика показателей симпатико-адреналовой системы у больных перитонитом под влиянием гипербарической оксигенации // Вестник хирургии. – 1989. – № 2. – С. 37-41.

24. Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г., Малахова М.Я. Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 1, № 2. – С. 14-19.

25. Бенедикт В.В., Гнатюк М.С., Мігенько Б.О. Стан вегетативної нервової системи у хворих на гострий поширений перитоніт // Матеріали наук.-практ. конф., присвяченої 50-річчю кафедри загальної хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. – Львів, 2004. – С. 17-18.

26. Бенедикт В.В., Голда Ю.М., Мігенько Б.О. Аналіз летальності у хворих на перитоніт і можливі заходи її попередження // Матеріали наук.-практ. конф. хірургів Тернопілля. – Тернопіль: Укрмедкнига. – 2003. – С. 36-41.

27. Бенедикт В.В., Мігенько Б.О. Фоноентерографія. Післяопераційний моніторинг відновлення моторики травного тракту // Шпитальна хірургія. – 2005. □ – № 1. – С. 165-168.

28. Березницкий Я.С., Захараш М.П., Мишалов В.Г. Хирургия. Т. II. – Днепропетровск: РВА «Дніпро-VAL», 2007. – 618 с.
29. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов: (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения). – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
30. Біляєва О.О. Спосіб інтраопераційного діалізу кишечника при перитоніті // Клін. хірургія. – 1998. – № 6. – С. 18-19.
31. Бобринская И.Г., Тишков Е.А., Букаев О.Б. Гемодинамика и транспорт кислорода у больных с хирургическим сепсисом при проведении гемофильтрации // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 58-62.
32. Бобырев В.Н., Воскресенский О.Н. Изменение активности антиоксидантных ферментов при экспериментальном синдроме пероксидации у кроликов // Вопр. мед. химии. – 1982. – № 2. – С. 75-78.
33. Богданова Л.А., Маевский Е.И., Сенина Р.Я. Краткий обзор клинического применения перфторана. – М., 2001. – С. 30-36.
34. Богомолова Н.С., Большаков Л.В. Анаэробная инфекция в абдоминальной хирургии // Вестник РАМН. – 1996. – № 2. – С. 30-33.
35. Большев В.Н. Индукторы и ингибиторы ферментов метаболизма лекарств // Фармакол. и токсикол. – 1980. – № 3. – С. 373.
36. Борисов Д.Б., Недашковский Э.В. Оценка тяжести и интенсивная терапия распространённого перитонита // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 1. – С. 5-9.
37. Борухов С.А., Скляревич Б.М. Влияние гипербарической оксигенации на функцию почек и кислотно-основное равновесие крови у больных разлитым перитонитом // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 68-70.
38. Булынин В.И., Глухов А.А. Лечение перитонита с применением озона и гидропрессивных технологий // Хирургия. – 1999. – № 7. – С. 9-11.
39. Бурневич С. З., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. Этапное хирургическое лечение распространенного гнойного перитонита //

Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. – СПб., 1998. – С. 27.

40. Буянов В.М., Родоман Г.В., Лаберко Л.А. Хирургический перитонит. От единой классификации – к единой тактике лечения // Рос. мед. журнал. – 1998. – № 4. – С. 3-10.

41. Васильев И.Т., Марков И.Н., Мумладзе Р.Б. Антибактериальное и иммунокорректирующее действие озонотерапии при перитоните // Вестник хирургии. – 1995. – № 3. – С. 56-60.

42. Ватазин А.В., Лобаков А.И., Тишенина Р.С. Малопоточная мембранная оксигенация крови при разлитом гнойном перитоните // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – № 3. – С. 45-49.

43. Ватазин А.В. Обменный плазмаферез при хирургических заболеваниях органов брюшной полости // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – № 3. – С. 83-87.

44. Виноградов В.М., Урюпов О.Ю. Гипоксия, как фармакологическая проблема // Фармакол. и токсикол. – 1985. – № 4. – С. 9-20.

45. Вишницкий В.А. Анализ информационной значимости некоторых характеристик эндотоксикоза и шкал оценки тяжести состояния при сепсисе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург: УГМА; 2002. – ... с.

46. Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Механизмы нарушения биоэнергетических функций при тканевой гипоксии // Кардиология. – 1981. – № 1. – С. 82-85.

47. Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В. Изменение активности фосфолипазы А<sub>2</sub> и перекисного окисления липидов при эндотоксикозе в условиях экспериментального перитонита // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 1. – С. 31-33.

48. Влияние гемосорбции на активность свободно-радикального окисления при деструктивных заболеваниях органов брюшной полости /

Конюхова С. Г., Дубикайтис В.И., Страшнов В.И., Белоцерковский М.В. // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 6. – С. 48-51.

49. Влияние гипербарической оксигенации на гиперчувствительность замедленного типа и антителиобразования у больных перитонитом / Белокуров Ю.Н., Введенский М.Л., Романов В.А., Шевьева Е.Н. // Вестник хирургии. – 1984. – № 8. – С. 45-49.

50. Влияние гипербарической оксигенации на окислительно-восстановительные процессы у больных с острым перитонитом / Ваврик Ж.М., Зеленуцкий Р.Г., Гончарь М.Г., Федорчук А.М. // Клиническая хирургия. – 1988. – № 4. – С. 34-37.

51. Вторичная тканевая гипоксия /Под ред. А.З.Колчинской. – Киев: Наукова Думка, 1983. – С. 256.

52. Гаин Ю.М., Леонович С.И., Завада Н.В. Иммуный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции: Руководство для врачей. – Мн.: ООО «Юнипресс», 2001. – 256 с.

53. Галушка С.В. Нарушения кислородного статуса у больных с синдромом системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 23 с.

54. Гельфанд Б.Р., Матвеев Д.В., Сергеева Н.А. Роль порталльной бактериемии и эндотоксемии в патогенезе полиорганной недостаточности при перитоните // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1992. – № 1-3. – С. 21-27.

55. Гельфанд Б.Р., Сергеева Н.А., Макарова Л.Д. Метаболические нарушения при инфекционно-токсическом шоке у больных перитонитом // Хирургия. – 1988. – № 2. – С. 84-88.

56. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис: современный взгляд на нестареющую проблему. Стратегия и тактика лечения // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – № 1. – С. 10-16.

57. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Абдоминальный сепсис // Русский медицинский журнал. – 1999. – № 5. – С. 6–7.



58. Гипербарическая оксигенация и современные методы детоксикации в комплексной интенсивной терапии разлитого перитонита / Васильков В.Г., Сафронов А.И., Келина Н.Ю., Бегунов В.А. // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 5. – С. 23-27.

59. Глухов А.А., Шаповалова Н.В. Комплексная программа детоксикационных мероприятий при терминальном перитоните с использованием озона и гидропрессивных технологий // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 6. – С. 56-58.

60. Горанчук В.В. Механизмы развития экстремальных состояний при гипоксической гипоксии и гипертермии: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1997. – ...с.

61. Гостищев В.К. Гнойный перитонит, комплексный подход к лечению // Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в экстренной абдоминальной хирургии: Тез. докл. Пленума проблемной комиссии и респ. семинара по внедрению достижений науки в практику здравоохранения. – Витебск, 1992. – С. 9-11, 3.

62. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит. – М.: Медицина, 1992. – 292 с.

63. Гострий холецистит / Русин В.И., Переста Ю.Ю., Русин А.В., Шніцер Р.І. – Ужгород: Вета-Закарпаття, 2001. – 248 с.

64. Гринев М.В., Голубева А.В. Проблема полиорганной недостаточности // Вестник хирургии. – 2001. – № 3. – С. 110-114.

65. Гринев М.В., Громов М.И. Сепсис. Полемиические аспекты проблемы // Вестник хирургии. – 1997. – № 4. – С. 56-59.

66. Давыдов Ю.А., Козлов А.Г., Волков А.В. Перитонеально-энтеральный лаваж при общем гнойном перитоните в стадии полиорганной недостаточности // Хирургия. – 1991. – № 5. – С. 13-18.

67. Давыдов Ю.А., Козлов А.Г., Волков А.В. Лечение общего гнойного перитонита // Хирургия. – 1991. – № 10. – С. 49-53.

68. Дейбук Г.Д., Мильков Б.О., Ротарь В.И. Состояние легочного сурфактанта и профилактика легочных осложнений при острой хирургической патологии, осложненной перитонитом // Клиническая хирургия. – 1985. – № 1. – С. 14-16.

69. Деклараційний патент на винахід 71755А Україна, МПК А61 М25/00. Зонд для інтубації кишки / Бенедикт В.В., Дячук І.О., Мігенько Б.О. – № 20031211066; Заявл. 05.12.2003; Опубл. 15.12.2004; Бюл. № 12.

70. Деклараційний патент на корисну модель 4593 Україна, G09 В23/28. Спосіб моделювання перитоніту / Гнатюк М.С., Дзюбановський І.Я. Бенедикт В.В. Мігенько Б.О. – № 20040604653; Заявл. 14.06.2004; Опубл. 17.01.2005; Бюл. № 1.

71. Денисенко А.И. Прогностическая значимость показателей метаболизма кислорода при диффузном гнойном перитоните осложненном сепсисом // Клиническая хирургия. – 2000. – № 8. – С. 13-16.

72. Дзюбановський І.Я., Бенедикт В.В., Мігенько Б.О. Гострий поширений перитоніт: значення моніторингу відновлення моторики травного каналу в післяопераційному періоді // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1. – С. 30-31.

73. Дзюбановський І.Я., Бенедикт В.В., Мігенько Б.О. Особливості проведення ентерального живлення у хворих на гострий поширений перитоніт // Матеріали XXI з'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – С. 393-394.

74. Дзюбановський І.Я., Бенедикт В.В., Мігенько Б.О. Синдром ендогенної інтоксикації у хворих на поширений перитоніт // Здобутки клінічної та експериментальної медицини: Матеріали XLVII підсумкової наук.-практ. конф.. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – Вип. 10. – С. 71.

75. Дзюбановський І.Я., Бенедикт В.В., Мігенько Б.О., Туманова О.Р. Особливості перебігу післяопераційного перитоніту у хворих з гематологічною патологією // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2005. – № 2. – С. 193–195.

76. Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О. Активність процесів вільнорадикального окислення в тканинах кишки в умовах експериментально змодельованого перитоніту // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 67–69.

77. Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О. Динаміка активності антиоксидантної системи у хворих на гострий поширений перитоніт // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. VI, № 3. – С. 38-40.

78. Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О. Зміни показників ендogenous інтоксикації і маркерів тканинного пошкодження ентероцитів у хворих на гострий поширений перитоніт // Матеріали XLIX підсумкової наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 86–87.

79. Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О. Роль синдрому ентеральної недосдатності у розвитку абдомінального сепсису в хворих на гострий поширений перитоніт // Шпитальна хірургія.– 2005.– № 4. – С. 71–73.

80. Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О. Хірургічні аспекти лікування хворих на гострий перитоніт // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 193-196.

81. Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О., Мігенько Л.М. Зміни деяких показників вільнорадикального окислення в тонкій кишці при експериментальному перитоніті // Матеріали підсумкової наук.-практ. конф. «Здобутки клінічної та експериментальної медицини». – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 74–75.

82. Дзюбановський І.Я., Мігенько Б.О., Поляцко К.Г. Поліорганна дисфункція у хворих на гострий поширений перитоніт // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 4. – С. 70-73.

83. Диагностика стадий респираторного дистресс-синдрома взрослых у больных перитонитом / Зарубина Т.В., Орлов С. Н., Алешкин А.В., Ноздрачев В.И. // Анестезиология и реаниматология. – 1997. – № 3. – С. 26-30.

84. Дискуссионные вопросы лечения хирургического сепсиса / Бенсман В.М., Сидоренко О.В., Федоренко С.С., Щерба С.Н. // Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. – СПб., 1998. – С. 25.
85. Дорохин К.М., Спас В.В. Патофизиологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 1. – С. 56-60.
86. Дячук И.А., Бенедикт В.В. Интенсивность перекисного окисления липидов в стенке тонкой кишки при перитоните и ее коррекция // Хирургия. – 1994. – № 3. – С. 22-24.
87. Егоров В.И., Николаевский С.С., Макарьев И.И. Эффективность гипербарической оксигенации при лечении больных с гнойными перитонитами // Военно-медицинский журнал. – 1998. – № 2. – С. 70-71.
88. Ермакова А.И., Глухов А.А., Есипенко В.В. Применение озона при лечении хирургической инфекции // Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. – СПб., 1998. – С. 35-36.
89. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. – СПб.: Logos, 1995. – 304 с.
90. Ерюхин И.А., Шляпников С.А. Хирургический сепсис (дискуссионные аспекты проблемы) // Хирургия. – 2000. – № 3. – С. 44-46.
91. Ерюхин И.А. Перитонит, проблемы и перспективы // Вестник хирургии. – 1986. – № 7. – С. 3-7.
92. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Ханевич М.Д. Перекисное окисление липидов в генезе эндотоксикоза при остром разлитом перитоните и возможность ее коррекции гемосорбцией // Вестник хирургии. – 1987. – № 10. – С. 104-109.
93. Ефуни С.Н., Шпектор В.А. Гипоксические состояния и их классификация // Анестезиол. и реаниматол. – 1981. – № 2. – С. 3-12.
94. Жданов Г.Г., Нодель М.Л. Проблема гипоксии у реанимационных больных в свете свободнорадикальной теории // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 1. – С. 53-61.

95. Жирмунская Е.А. Клиническая электроэнцефалография. – М.: МЭЙБИ, 1991. – 76 с.
96. Зарубина И.В. Основные метаболические эффекты антигипоксантов и их энергетическое обеспечение: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук. – СПб., 1999. – 40 с.
97. Защита мозга от ишемии: состояние проблемы / Бабаян Е.В., Зельман В.Е., Полушин Ю.С., Щеголев А.В. // Анестезиология и реаниматология. – 2005. – № 4. – С. 4-14.
98. Зборовская И.А. Антиоксидантная система организма, её значение в метаболизме // Вестн. РАМН. – 1995. – № 6. – С. 53-60.
99. Земсков В.С., Гамалея Н.Ф., Рудых З.М. Использование внутрисосудистого лазерного облучения крови для профилактики и лечения гнойно-септических осложнений // Клиническая хирургия. – 1984. – № 12. – С. 17-18.
100. Зильбер А.П. Цитокиновые каскады и новая концепция критического состояния при септическом шоке // Актуальные проблемы критических состояний. – Петрозаводск, 1995. – С. 137-149.
101. Зимон И.Н., Агзамов А.И., Исхакова Х.И. Совершенствование клиничко-микробиологической диагностики и лечения неклостридиального анаэробного перитонита // Вестник хирургии. – 1990. – № 6. – С. 28-31.
102. Зиневич В.П., Фридлянд М.И. Влияние трансфузии крови, облученной ультрафиолетом, на изменения активности сывороточной холинэстеразы у больных перитонитом // Вестник хирургии. – 1989. – № 7. – С.25-28.
103. Исмаилов И.С. Коррекция нарушений гомеостаза в послеоперационном периоде у больных с распространенным гнойным перитонитом // Хирургия. – 1997. – № 5. – С. 52-55.
104. Іфтодій А.Г., Польовий В.П., Каратєєва С.Ю. Стан гуморальної імунної відповіді в процесі перебігу експериментального розлитого гострого гнійного перитоніту // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. –

Т.Ш, № 2. – Ч. 2. – С. 368-370.

105. Каримов Ш.И., Бабаджанов Б.Д., Тешаев О.Р. Дифференцированная хирургическая тактика лечения распространенных перитонитов // Хирургия Узбекистана. – 2001. – № 3. – С. 115-118.

106. Карякин А.М., Сусла П.А. К патогенезу и лечению острого разлитого перитонита // Вестник хирургии. – 1988. – № 11. – С. 23-25.

107. Карякин А.М., Кучер В.В. О патогенезе сепсиса и возможностях его лечения с использованием немедикаментозных методик // Вестник хирургии. – 1995. – № 3. – С. 9-12.

108. Кашулина А.П., Сотникова Е.Н. Роль перекисного свободнорадикального окисления в патологии и методы его изучения // Мед. консультация. – 1996. – № 2. – С. 20-25.

109. Келина Н.Ю. Иммунобиохимические механизмы интоксикационного синдрома при остром диффузном перитоните // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 5. – С. 24-26.

110. Ким И.А., Богомоллов Б.Н., Нитович А.В. Применение экстракорпорального ультрафиолетового облучения крови в комплексном лечении больных с травмой живота, осложненной перитонитом // Медицинский журнал Узбекистана. – 1986. – № 10. – С. 25.

111. Киричук А.А., Гроховский В.И. Применение некоторых антибиотиков в сочетании с гипербарической оксигенацией при лечении разлитого перитонита у детей // Клиническая хирургия. – 1990. – № 6. – С. 61.

112. Кирковский В. В. Детоксикационная терапия при перитоните. – Минск: Полифакт–Альфа, 1997. – 200 с.

113. Ковальчук Л.Я., Ляпис М.О., Иващук Л.Ю. Апоптоз, як можливий чинник ініціації поліорганної недостатності при перитонеальному сепсисі // Acta Medica Leopoliensia. – 2001. – № 3. – С. 15-17.

114. Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – № 2. – С. 54-56.

115. Коркушко О.В., Иванов Л.А. Современные представления о патогенетических факторах гипоксии в пожилом и старческом возрасте // Вестник АМН СССР. – 1990. – № 1. – С. 41-45.

116. Коротаяев Г.М., Мамонов С. Д., Шепринский П.Е. Влияние гипербарической оксигенации на эффективность парентерального питания у больных перитонитом // Анестезиология и реаниматология. – 1986. – № 1. – С. 46-49.

117. Коррекция перекисного окисления липидов при гнойно-септических заболеваниях / Лобаков А.И., Тишенина Р.С, Фомин А.М., Михеев А.В. // Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. – СПб., 1998. – С. 44-45.

118. Костюченко К.В. Клинические модели распространённого перитонита. // Полувековой опыт медицинской науки и практики. – Ярославль, 2003. – С. 71-75.

119. Кригер А.Г., Шуркалин Б.К., Горский В.А. Результаты и перспективы лечения распространенных форм перитонита // Хирургия. – 2001. – № 8. – С. 8-12.

120. Критерии определения степени интоксикации организма у больных с острой непроходимостью кишечника / Абдулаев Э.Г., Бабышин В.В., Писаревский А.А., Хубутия М.Ш. // Клін. хірургія. – 1994. – № 9. –С. 20-22.

121. Кругликова Г.О., Штутман Ц.М. Глутатионпероксидазна та глутатионредуктазна активність печінки щурів після введення селеніту натрію // Укр. біохім. журн. – 1976. – Т. 48, № 2. – С. 227-233.

122. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. – М.: Медицина, 1980. – ... с.

123. Кудрявцев Б.П., Мирошин С. И., Семенов С.В. Озонотерапия распространенного перитонита в раннем послеоперационном периоде // Хирургия. – 1997. – № 3. – С. 36-41.

124. Кузин М.И., Дадвани С.А., Сорокина М.И. Лечение перитонитов с полиорганной недостаточностью // Хирургия. – 1994.– № 5. – С. 8-13.

125. Кузнецов В.А., Анисимов А.Ю. Эндогенная интоксикация в аспекте лечения перитонита. – М.: Медицина. – 1995. – С. 58 - 60.
126. Кукош В.И., Учугина А.Ф., Каптеров С.Е. Перитонеальный диализ и гипербарическая оксигенация в лечении больных с распространенным гнойным перитонитом // Вестник хирургии. – 1980. – № 10. – С. 110-113.
127. Кулибаба Д.М. Токсико-септический шок при перитоните. Автореф. дис. ... д - ра мед. наук. – СПб., 1998. – 43 с.
128. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Структура, свойства, биологическая роль и регуляция глутатионпероксидазы // Успехи совр. биологии. – 1993. – Т. 113, вып. 1. – С. 107-122.
129. Лаберко Л.А., Родоман Г.В., Луканин Д.В. Среднемолекулярные соединения биологических жидкостей в оценке развития эндотоксикоза при распространенном перитоните // Современные проблемы практической хирургии. – М.: РГМУ, 2000. – С. 67-78.
130. Лебедев В.В. Имунофан – синтетический полипептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология. – 1999. – № 1. – С.25-30.
131. Лейдерман И.А., Руднов В.А. Оценка эффективности метода коррекции синдрома гиперметаболизма у больных с полиорганной недостаточностью // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – № 2. – С. 17-18.
132. Ленинджер А. Биохимия, молекулярные основы структуры и функций клетки / Пер. с англ. – М.: Мир, 1976. – ... с.
133. Лобаков А.И., Черняков В.Л., Ветчинникова О.Н. Комбинированные методы экстракорпоральной детоксикации в лечении тяжелых хирургических эндотоксикозов // Вестник хирургии. – 1987. – № 10. – С. 109-111.
134. Лобаков А.И., Ватазин А.В., Фомин А.М. Экстракорпоральная детоксикация в лечении перитонита, осложненного полиорганной недостаточностью // Хирургия. – 1994. – № 7. – С. 19-23.
135. Лукич В.Л., Кузнецов Н.А., Полякова Л.В. Гипербарическая оксигенация в лечении перитонитов // Хирургия. – 1989. – № 9. – С. 145-155.



136. Лукич В.Л., Коротаев Г.М., Шахвердиев М.Г. Применение ГБО в комплексной терапии при гнойном перитоните и перитонеальном сепсисе // Советская медицина. – 1991. – № 5. – С. 27-28.

137. Лукьянова Л.Д., Дудченко А.М., Костюк П.Г. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты. – М.: Истоки, 2004. – 584 с.

138. Лукьянова Л.Д. Гипоксия при патологиях. Молекулярные механизмы и принципы коррекции // Перфторорганические соединения в биологии и медицине: Сб. науч. тр. – СПб., 2001. – С. 56-69.

139. Луцевич О.Э. Петров В.И. Пауков В.С. Патогенетические аспекты лечения разлитого гнойного перитонита // Хирургия. – 1990. – № 7. – С. 50-56.

140. Любинский В.Л. Лечение перитонита озоном в сочетании с лимфогенной антибиотикотерапией // Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. – СПб., 1998. – С. 96-97.

141. Люосев С.В., Гончаров И.Б., Давыдкин А.Ф. Гемосорбция с экстракорпоральной оксигенацией крови в лечении острого перитонита // Советская медицина. – 1985. – № 10. – С. 23-27.

142. Макарова Н.П., Коничева И.Н. Синдром эндогенной интоксикации при сепсисе // Анестезиол. и реаниматол. – 1995. – № 6. – С. 4-6.

143. Малахов А.А., Шах Б.Н., Ханевич М.Д. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и принципы лечения больных разлитым перитонитом в послеоперационном периоде // Детоксикационная терапия при травматической болезни и острых хирургических заболеваниях. – Л., 1989. – С. 161-164.

144. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. – СПб.: МАПО, 1995. – 33 с.

145. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Сообщение первое // Эфферентная терапия. – 1995. – Т.1, № 1. – С. ...

146. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации. Сообщение второе // Эфферентная терапия. – 1995. – Т. 2, № 2. – С. 61-66.

147. Малопоточная мембранная оксигенация крови в лечении больных с перитонитом / Лобаков А.И., Ватазин А.В., Васин Ю.В., Дроздова Г.А. // Хирургия. – 1998. – № 1. – С. 30-31.

148. Маргулис М.С, Кузнецов К.А., Макаренко Е.В. Оценка эффективности гипербарической оксигенации в комплексе детоксикационной терапии больных с наиболее тяжелыми формами перитонита // Вестник хирургии. – 1985. – № 11. – С. 49-52.

149. Матвеев Д.В., Сергеева Н.А., Гельфанд Б.Р. Нарушение метаболизма при перитоните: гемодинамика или клетка // Советская медицина. – 1991. – № 8. – С. 3-8.

150. Метод определения активности каталазы / Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.

151. Метод определения эндогенной интоксикации / Тогайбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибджанова Р.М. // Лаб. дело. – 1988. – № 9. – С. 22-24.

152. Механика дыхания у больных разлитым перитонитом в послеоперационном периоде / Гологорский В.А., Богдатыев В.Е., Лапшина И.Ю., Платонов В.И. // Анестезиология и реаниматология. – 1984. – № 3. – С. 29-33.

153. Мильков Б.О. Ротарь В.И., Макаровская С.Е. Применение ультрафиолетового облучения крови в комплексном лечении перитонита // Клиническая хирургия. – 1990. – № 1. – С. 45-46.

154. Михельсон В.А., Байдин С.А., Гулиев Н.Д. Влияние гипербарической оксигенации на осмотическое состояние у детей с хирургической патологией органов брюшной полости // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 5. – С. 40-44.

155. Мігенько Б.О., Кирик В.Т. Про значення деяких показників ендоегенної інтоксикації у хворих на перитоніт // Матеріали VIII міжнарод.

медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль, 2004. – С. 56.

156. Мігенько Б.О., Мігенько Л.М. Вплив ендогенної інтоксикації на відновлення моторики травного каналу у хворих на гострий перитоніт // Матеріали ІХ міжнарод. медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль, 2005. – С. 51.

157. Мігенько Б.О., Мігенько Л.М. Синдром ентеральної недостатності у хворих на гострий поширений перитоніт // Матеріали Х міжнарод. медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль, 2006. – С. 57.

158. Мороз В.В. Пути коррекции гипоксии при клинических состояниях: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1994. – ... с.

159. Мороз В.В., Крылов Л.Н., Иваницкий Г.Р. Применение перфторана в клинической медицине // Анестезиол. и реаниматол. – 1995. – № 6. – С.12-17.

160. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -макроглобулина в сыворотке крови // Вопросы медицинской химии. – 1979. – № 4. – С. 494-499.

161. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник / Под ред. Е.А. Лужникова. – М.: Медицина, 2001. – 304 с.

162. Неустроев Г.В., Ярема И.В., Неустроев Д.Г. Новые методы оценки тяжести эндогенной интоксикации у хирургических больных // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1998. – № 3. – С. 30-33.

163. Нешкова Е.А. (1994) Гранулоцитарные сериновые протеиназы и их действие на калликреин-кининовую систему плазмы крови человека: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – М., 1994. – 18 с.

164. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии. // Вестник хирургии. – 1991. – Т. 146. – № 3. – С. 95-100.

165. Оболенский С.В. Острая легочная паренхиматозная недостаточность: Автореф. дисс. ... д - ра мед. наук. – СПб., 1993. – 44 с.
166. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксантаы // Эксперим. и клинич. фармакол. – 2001. – Т. 64, № 3.– С. 76-80.
167. Определение активности лизосомальных ферментов в крови и морфометрических показателей в брюшине при остром разлитом перитоните / Бондарев В.И. Тараненко Л.Д. Головня П.Ф. Свиридов Н.В. // Врачебное дело. – 1990. – № 2. – С. 48-50.
168. Орлов С.Н. Применение регионарного вспомогательного кровообращения с оксигенацией в интенсивной терапии общего перитонита // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 5. – С. 57-59.
169. Оспанов А.О., Аксенова С.В. Лечение перитонита озоном в сочетании с лимфогенной антибиотикотерапией // Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И. Пирогова. – СПб., 1998. – С. 103.
170. Островский В.К., Алимов Р.Р., Машенко А.В. Лейкоцитарные индексы в диагностике гнойных и воспалительных заболеваний и в определении тяжести гнойной интоксикации // Вестник хирургии. – 2003. – Т. 162, № 6. – С. 102-104.
171. Павловський М.П. Роль і місце мініінвазивних технологій у лікуванні перитоніту та його септичних ускладнень // Клінічна хірургія.– 2003. – № 4-5. – С. 29.
172. Павловський М.П., Шахова Т.І., Коломійцев В.І. Поліорганна недостатність і септичний шок як перші симптоми післяопераційного перитоніту // Клінічна хірургія. – 2003. – № 4-5. – С. 30.
173. Павловський М.П., Коломійцев В.І., Гавриш Я.І. Малоінвазійне лікування хворих на гострий холецистит, ускладнений перитонітом: можливості й обмеження // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1.1. – С. 125-127.
174. Парфёнова А.Г., Чергадьева И.Ф., Ситина В.К. Средние молекулы – маркер эндогенной интоксикации // Врачебное дело. – 1987. –

№ 4. – С. 72-77.

175. Пауков В.С., Кауфман О.Я., Морозов П.И. Действие низкочастотного ультразвука на брюшину, клетки перитонеального экссудата и течение экспериментального перитонита // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1984. – № 8. – С. 168-171.

176. Первушин Ю.В., Бочарова Л.И., Мальцева Т.П. Диагностика степени интоксикации по содержанию олигопептидов в сыворотке крови // Матер. научно-практ. конф. “Современные методы исследования в функциональной диагностике”. – Ставрополь, 1992. – С. 135-137.

177. Переяслав А.А. Медіатори запальної відповіді у діагностиці та лікуванні гострого панкреатиту: Автореф. дис...докт. мед. наук. – Львів, 2001. – 35 с.

178. Петров В.И., Луцевич О.Э., Бегоулов С.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении гнойного перитонита // Сов. медицина. – 1990. – № 3. – С. 25-28.

179. Петровский Б.В., Цацаниди К.Н., Богомолова Н.С. Комплексное лечение перитонитов, вызванных неклостридиальными анаэробными бактериями // Хирургия. – 1984. – № 8. – С. 3-7.

180. Петухов Е.Б., Корнеев А.А. Трансфузии фотомодифицированной аутокрови, как метод коррекции гипоксемических расстройств у хирургических больных // Вестник хирургии. – 1989. – № 8. – С. 117-119.

181. Пинегин Б.В., Андронова Т.М., Юдина Т.И. Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций // Int. J Immunorehabit. – 1998. – № 10. – С. 86-99.

182. Подильчак М.Д., Макара Д.А., Огоновский В.К. Клиническое значение определения активности сукциантдегидрогеназы в лимфоцитах и уровня больших гранулосодержащих лимфоцитов в крови у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями // Клиническая хирургия. – 1991. – № 1. – С. 6-8.

183. Поляцко К.Г. Поліорганна дисфункція у хворих на гостру непрохідність тонкої кишки з синдромом ентеральної недостатності в стадії декомпенсації // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 1. – С. 37-40.
184. Попов В.А. Перитонит. – Л.: Медицина, 1985. – С. 232.
185. Попова Е.А. Прогнозирование, профилактика и коррекция эндотоксикозов у ожоговых больных: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2000. – 40 с.
186. Потемкина Е.В., Мейтина Р.А., Ярема И.В. Изменения газового состава и кислотно-щелочного состояния крови и лимфы при остром разлитом перитоните // Анестезиология и реаниматология. – 1984. – № 3. – С. 38-41.
187. Применение озоновых санаций брюшной полости в лечении гастродуоденальных перитонитов / Бабаджанов Б.Д., Бекетов Г.И., Тешаев О.Р., Бекмурадов К.И. // Материалы II конгресса Ассоциации хирургов им. Н.И.Пирогова. – СПб., 1998. – С. 23.
188. Применение УФ-облученной плазмы в лечении перитонита / Васильев И.Т., Матвеев В.И., Васина Т.А., Колесова О.Е. // Хирургия. – 1991. – № 7. – С. 72-75.
189. Радзиховский А.П., Бобров О.Е., Мендель Н.А. Оценка тяжести состояния больных с перитонитом с использованием модифицированной системы АРАСНЕ-II // Клін. хірургія. – 1997. – № 9-10. – С. 20-22.
190. Регионарные микроциркуляторные нарушения при перитоните / Зайцев В.Т., Шальков Ю.Л., Ревин В.М., Лазарев А.В. // Вестник хирургии. – 1987. – № 1. – С. 10-13.
191. Регуляция кислородного обмена у больных перитонитом в остром периоде / Голиков П.П., Матвеев С.Б., Мычко-Мегрин В.В., Марченко В.В. // Анестезиология и реаниматология. – 1985. – № 2. – С. 30-32.
192. Рейс Б.А., Полуэктов Л.В. Выделение токсичного полипептида средней молекулярной массы при экспериментальном разлитом перитоните // Бюл. эксп. биол. мед. – 1983. – № 7. – С. 128-130.

193. Родионов В.В., Кузьмин Н.В., Лемиш Г.В. Дезинтоксикационная терапия при разлитом гнойном перитоните аппендикулярной этиологии // Хирургия. – 1988. – № 5. – С. 61-63.
194. Родионов В.В., Кузьмин Н.В., Барсуков Ю.Ф. Детоксикационная терапия при разлитом гнойном перитоните // Вестник хирургии. – 1990. – № 11. – С. 114-117.
195. Руднов В.А. Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса // Антибиот. и химиотер. – 2000. – Т. 45, № 7. – С. 3-5.
196. Руднов В.А., Беляев С.В., Николаев Э.К. Оценка тяжести состояния при сепсисе и септическом шоке // Анестезиология и реаниматология. – 1995. – № 6. – С. 9-11.
197. Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости /Под ред. В.С.Савельева. – М.: Медицина, 1986. – 608 с.
198. Румянцева С.А. Патогенез и нейропротективная терапия критических состояний // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. ...
199. Румянцева С.А. Неврологические расстройства при синдроме полиорганной недостаточности: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2002. – ... с.
200. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Картусова Л.Н. Кислоторастворимая фракция плазмы крови здоровых лиц и больных деструктивным панкреатитом и разлитым гнойным перитонитом // Анестезиол. и реаниматол. – 1985. – № 3. – С. 9-12.
201. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний. – М.: Медицина, 1988. – 287 с.
202. Рябов Г.А. Синдромы критических состояний. – М.: Медицина, 1994. – 368 с.
203. Рябов Г.А., Коновалов Б.А., Серегин Ю.С. Парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови как критерий состояния системы у транспорта кислорода у хирургических больных в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология. – 1984. – № 3. – С. 25-29.

204. Рябов Г.А., Емцов Ю.Г., Титова И.А. Изменения дыхательной функции крови как фактор риска неблагоприятного исхода у больных в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология. – 1987. – № 6. – С. 40-42.
205. Рябцев В.Г., Куцык Ю.Б., Манучаров Н.К. Функция легких в условиях интоксикации при перитоните и острой непроходимости кишечника // Клиническая хирургия. – 1990. – № 4. – С. 22-24.
206. Рябцев В.Г., Куцык Ю.Б., Манучаров Н.К. Роль гемосорбции в профилактике и лечении легочных расстройств у больных перитонитом и острой непроходимостью кишечника // Вестник хирургии. – 1990. – № 11. – С. 117-121.
207. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП «Джингар», 2000. – 184 с.
208. Сачек М.Г., Косинец А.М., Адаменко Г.П. Иммунологические аспекты хирургической инфекции. – Витебск, 1994. – 140 с.
209. Светухин А.М., Звягин А.А., Слепнёв С.Ю. Системы объективной оценки тяжести состояния больных. Часть I // Хирургия. – 2002. – № 9. – С. 51-57.
210. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Патофизиологические аспекты эндогенной интоксикации. Эндогенная интоксикация. – СПб.:МАПО, 1994. С. 5-9.
211. Синдром полиорганной недостаточности у больных с перитонитом / Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р., Богдатыев В.Е., Топазова Е.Н. // Хирургия. – 1988. – № 2. – С. 73-76.
212. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2 – С. 50-55.
213. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести состояния больных / Фёдоров В.Д., Гостищев В.К., Ермолов А.С., Богницкая Т.Н. // Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 58-62.
214. Соколов Ю.А. Основные причины летальности у больных с инт-



раабдоминальной инфекцией: частота встречаемости, особенности микроскопических изменений, сопутствующей патологии (по данным ретроспективного патологоанатомического анализа) // Сб. трудов, посвящ. 10-летию Военно-мед. факультета в БГМУ. – Мн.: «Технопринт», 2005. – С. 178-183.

215. Солодовникова Ф.Н., Аринчин В.Н., Курек В.В. Нарушения в системе транспорта кислорода у детей с гнойным перитонитом // Вестник хирургии. – 1991. – № 3. – С. 89-90.

216. Сопоставление различных подходов к определению перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови / Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лившиц Р.И. // Вопросы мед. химии. – 1989. – № 1. – С. 127.

217. Сороко С.И., Бекшаев С.С., Сидоров Ю.А. Основные типы механизмов саморегуляции мозга. – Л.: Наука, 1990. – 205 с.

218. Справочник по лабораторным методам исследования / Под ред. Л.А.Даниловой. – СПб.: Питер, 2003. – 736 с.

219. Средние молекулы и проблема эндогенной интоксикации при критических состояниях различной этиологии / Владыка А.С., Левицкий Э.Р., Поддубная Л.П., Габриэлян Н.И. // Анестезиология и реаниматология. – 1987. – № 2. – С. 3-9.

220. Тараненко Л.Д., Бондарев В.И., Мареева Т.Е. Концентрация АТФ и 2,3 ДФГ в эритроцитах больных перитонитом // Клиническая хирургия. – 1985. – № 1. – С. 19-21.

221. Ультрафиолетовое облучение крови больного в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний / Бутылин А.П., Волобуев Н.Н., Тихонов К.С., Синани М.Б. // Клиническая хирургия. – 1989. – № 1. – С. 27-29.

222. Усенко Л.В., Мальцева Л.А. Эндотоксикоз: современный взгляд на проблему (приглашение к дискуссии) // Лікування та діагностика. – 4/1999-1/2000. – С. 13-15

223. Фомін П.Д., Шепетько Є.М., Повч О.А. Нові аспекти тактики

хірургічного лікування перфоративних гастродуоденальних виразок / Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2002. – Вип. 11. – С. 806-811.

224. Фотомодификация аутокрови в комплексном лечении и профилактике перитонита / Кутушев Ф.Х., Чаленко В.В., Дваладзе Н.А., Жилкина С.В. // Советская медицина. – 1990. – № 7. – С. 75-78.

225. Функциональное состояние форменных элементов крови при перитоните / Стариков А.В., Кушко О.В., Настенко Е.П., Зверкова А.С. // Клиническая хирургия. – 1984. – № 3. – С. 33-35.

226. Хлопов Н.А., Айтбаев Р.А. Микроциркуляция, гемодинамика и реология крови при перитоните в условиях плазмафереза // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – Вып. 3. – С. 27-34.

227. Хрупкин В.И., Алексеев С.А. Оценка иммунологических нарушений у больных распространенным перитонитом // Военно-медицинский журнал. – 2003. – Т. 324, № 9. – С. 30-34.

228. Чаленко В.В. Классификация острых нарушений функций органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 2. – С. 25-30.

229. Чаленко В.В., Жилкина С.В., Пастухова Н.К. Влияние экстракорпоральной гемокоррекции на перекисное окисление липидов у больных в критических состояниях // Вестник хирургии. – 2001. – № 3. – С. 55-59.

230. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологическом материале // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 678-681.

231. Чепкий Л.П., Пасько С.А., Юрченко Н.Н.. Кислород-транспортная функция крови у больных перитонитом в раннем послеоперационном периоде // Врачебное дело. – 1986. – № 5. – С. 99-102.

232. Чепкий Л.П., Пасько С. А., Шемчук А.С. Применение обзидана и фосфорнокислого калия для коррекции кислородно-транспортной функции крови при перитоните // Вестник хирургии. – 1987. – № 10. – С. 116-119.

233. Чепкий Л.П., Цертий В.П., Березовский А.К. Интенсивная терапия перитонита у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. – 1987. – № 11. – С. 43-49.

234. Чепкий Л.П., Пасько С. А., Волошенко Т.Г. Фармакологическая коррекция нарушений кислородтранспортной функции крови у больных перитонитом // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 1. – С. 47-50.

235. Шаповалова Н.В., Таранникова Е.А. Кислородный режим организма при различных методах реанимации тяжелого экзотоксического шока // Анестезиология и реаниматология. – 1986. – № 6. – С. 26-28.

236. Шапринський В.О., Феджага О.П. Палісан в комплексному лікуванні розповсюдженого перитоніту і гострої кишкової непрохідності // Вісн. Вінницьк. держ. мед. ун-ту. – 2002. – № 2. – С. 369-371.

237. Щвец М.А. Возрастные изменения легочного сурфактанта у больных с острым перитонитом и их коррекция // Клиническая хирургия. – 2000. – № 8. – С. 35-37.

238. Шевченко Ю.Л., Новиков В.С., Шанин В.Ю. Гипоксия: Адаптация, патогенез, клиника: Рук. для врачей. – ВМедА, Кыргыз. мед. акад. – СПб.: Элби, 2000. – 383 с.

239. Шевчук М.Г., Сорочинський І.М., Герич Р.П. Алгоритм діагностично-лікувальної тактики при закритих травмах органів черевної порожнини // Шпитальна хірургія. – 2004.– № 4. – С. 152-154.

240. Шик Л.Л. Нарушения легочного газообмена и артериальная гипоксемия / Руководство по клинической физиологии дыхания. – Л., 1980. – С. 179.

241. Шифрин Г.А., Гриценко С.Н., Алдешев А.А. Обезболивание и интенсивная терапия при остром гнойном перитоните // Вестник хирургии. – 1983. – № 12. – С. 85-88.

242. Шифрин Г.А. Алдешев А.А., Михайлов А.В. Оценка взаимосвязи кислородного режима гемодинамики и метаболизма в токсической стадии острого разлитого гнойного перитонита // Клиническая хирургия. – 1987. –

№ 1. – С. 43-44.

243. Шуркалин Б.К., Кригер А.Г., Ржебаев К.Э. Возможности лапароскопической хирургии в лечении заболеваний, осложненных перитонитом // Эндоскопическая хирургия. – 1998. – № 3. – С. 7-9.

244. Шуркалин Б.К. Кригер А.Г. Линденберг А.А. Показатели общей токсичности крови при распространенном перитоните // Вестник хирургии. – 1987. – № 8. – С. 136-140.

245. Эндер Л.А., Лобаков А.И., Ватазин А.В. Фильтрационный обменный плазмаферез при разлитом гнойном перитоните // Советская медицина. – 1989. – № 9. – С. 122.

246. Эндер Л.А., Ватазин А.В., Карпова Е.Г. Гемофильтрация в терминальной фазе разлитого гнойного перитонита // Советская медицина. – 1990. – № 8. – С. 26-29.

247. Якубова Р.Р., Смирнов А.В. Влияние ГБО на изменение функциональной активности  $\beta$ -адренорецепции в условиях экспериментального калового перитонита // Анестезиология и реаниматология. – 1986. – № 2. – С. 50-51.

248. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М.: Медицина, 1999. – ... с.

249. Ackerman M., Evans N., Ecklund M. Systemic inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional support // Crit. Care Nurs Clin. of North Am. – 1994. – Vol. 6. – P. 321-340.

250. Agrawal S., Shapma D., Raina V.K. Arterial pH and arterial oxygenation are not essential for risk stratification in perforation peritonitis // Indian Journal of Gastroenterology. – 1999. – Vol. 18, N 1. – P. 5-6.

251. Antonsson J.B., Kutila K Niinikoski J., Haglund U.H. Subcutaneous and gut tissue perfusion and oxygenation changes as related to oxygen transport in experimental peritonitis // Circulatory Shock. – 1993. – Vol.41, N 4. – P. 261-167.

252. Antonsson J.B., Engstrom L., Rasmussen I. Changes in gut intramucosal pH and gut oxygen extraction ratio in a porcine model of peritonitis and hemorrhage // Critical Care Medicine. – 1995. – Vol. 23, N 11. – P. 1872-1881.

253. Arvidsson D., Rasmussen I., Algvist P. Splanchnic oxygen consumption in septic and hemorrhagic shock // *Surgery*. – 1991. – Vol. 109, N 2. – P. 190-197.
254. Bannister J., Allen H., Hill O. Chemical reactivity of oxygen-derived radicals with reference to biological systems // *Biochem. Soc. Transact.* – 1982. – Vol. 10, № 2. – P. 68-69.
255. Beutler E. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods. N.Y., S-Francisco, 1975. – Grune and Stratton.
256. Bretzke M.L., Bubrick M.P., Hitchcock C.R. Diffuse spreading *Clostridium septicum* infection, malignant disease and immune suppression // *Surgery. Gynecology and Obstetrics*. – 1988. – Vol. 166, № 3. – P. 197-199.
257. Cardoso C.C., Carvalho J.C., Ovando E.C. Action of ozonized water in preclinical inflammatory models // *Pharmacological Research*. – 2000. – Vol. 42, № 1. – P.51-54.
258. Cheadle W.G. Current perspectives on antibiotic use in the treatment of surgical infections // *American Journal of Surgery*. – 1992. – Vol. 164, 4A Suppl. – P. 44-47.
259. Cohen P. J. The metabolic function of oxygen and biochemical lesions of hypoxia // *Anesthesiology*. – 1972. – Vol. 37. – P. 148.
260. Cuzzocrea S., Imperatore F., Costantino G. Role of hyperbaric oxygen exposure in reduction of lipid peroxidation and in multiple organ failure induced by zymosan administration in the rat // *Shock*. – 2000. – Vol. 13, N 3. – P. 197-203.
261. Finch C. A., Lenfant C. Oxygen transport in man // *New Engl. J. Med.* – 1972. – Vol. 286. – P. 407.
262. Flint L.M. Early postoperative acute abdominal complications // *Surgical Clinics of North America*. – 1989. – Vol. 68, N 2. – P. 445-455.
263. Freid R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // *Biochemie*. – 1975. – Vol. 57, № 5. – P. 657-660.

264. Fry D.E. Multiple system organ failure // *Burg. Clin. North. Am.* – 1988. – Vol.5. – P.107-122.
265. Fujimura N., Sumita S., Aimonio M. Effect of free radical scavengers on diaphragmatic contractility in septic peritonitis // *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* – 2000. – Vol. 162, N 6. – P. 2159-2165.
266. Fujimura N., Sumita S., Narimatsu E. Alteration in diaphragmatic contractility during septic peritonitis in rats: effect of polyethylene glycol-absorbed superoxide dismutase // *Critical Care Medicine.* – 2000. – Vol. 28, N 7. – P. 2406-1414.
267. Garner W.L., Downs J.B., Reilley T.E. The effects of hyperoxia during fulminant sepsis // *Surgery.* – 1989. – Vol. 105, N 6. – P. 747-751.
268. Goris R., Te Boekhorst T., Nuytink J. Multiple-organ failure: Generalized autodestructive inflammation? // *Arch.Surg.* – 1985.– № 120.– P. 1109-1115.
269. Griffin M.P., Zwischenberger J.B., Minifee P.K. Extracorporeal membrane oxygenation for gramnegative septic shock in the immature pig // *Circulatory Shock.* – 1991. – Vol. 33, N 4. – P. 195-199.
270. Henz S., Buhler H., Pirovino M. Die spontane bakterielle peritonitis: diagnostische and prognostische aspekte // *Schweiz Med Wochenschr.* – 1995. – Vol. 125. – P. 49.
271. Hermiller J.B., Mehegan J.P., Nadkarni V.M. Amrinone during porcine intraperitoneal sepsis // *Circulatory Shock.* – 1991. – Vol. 34, N 32. – P. 247-251.
272. Hirschl R.B., Heiss K.F., Cilley R.E. Oxygen kinetics in experimental sepsis // *Surgery.* – 1992. – Vol. 112, N 1. – P. 37-44.
273. Hoban L.D., Paschall J.A., Eckstein J. Awake porcine model of intraperitoneal sepsis an altered oxygen utilization // *Circulatory Shock.* – 1991. – Vol. 34, N 2. – P. 252-262.
274. Hosokawa T. Studies on operative method in intestinal hemodynamics of panperitonitis // *Journal of Japan Surgical Society.* – 1991. – Vol. 92, N 11. – P. 1583-1592.

275. Jarabek L., Bednarik M., Mochnac T. Effect of intraperitoneal administration of oxygen on the course of experimentally induced peritonitis // *American Journal of Surgery*. – 1991. – Vol. 162, N 3. – P. 228-230.

276. Jorge M.A., Poderoso J.J., Narvaez G.E. Early physiologic changes in canine fecal peritonitis // *Critical Care Medicine*. – 1985. – Vol. 13, N 15. – P. 423-425.

277. Levi M., Roem D., Kamp A.M. Assessment of the relative contribution of different protease inhibitors to the inhibition of plasmin in vivo // *Thromb. Haemost.* – 1993. – Vol. 69, № 2. – P. 141-146.

278. Liu H., Kehrer J.P. The reduction of glutathione disulfide produced by t-butyl hydroperoxide in respiring mitochondria // *Free Radic. Biol. Med.* – 1996. – Vol. 20. – P. ...

279. Ljungdahl M., Rasmussen I., Raab V. Small intestinal mucosal pH and lactate production during experimental ischemiareperfusion and fecal peritonitis in pigs // *Shock*. – 1997. – Vol. 7, N 2. – P. 131-138.

280. Ljungdahe M., Rasmussen I., Haglund U. Intestinal blood flow and intramucosal pH in experimental peritonitis // *Shock*. – 1999. – Vol. 11, N 1. – P. 44-50.

281. Luongo C., Imperatore F., Cuzzocrea S. Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model // *Critical Care Medicine*. – 1998. – Vol. 26, N 12. – P. 1972-1976.

282. Mallick A.A., Ishizaka A., Stephens K.E. Multiple organ damage caused by tumor necrosis factor and prevented by prior neutrophil depletion // *Chest*. – 1989. – Vol. 95, N 5. – P. 1114-1120.

283. Marshall J.C., Chnston N.V., Meakins J.L. The gastrointestinal tract: the "undrained abscess" of multiple organ failure // *Ann. Surg.* – 1993. – Vol. 218. – N 2. – P. 111-119.

284. Neumann B., Zantl N., Veihelmann A. Mechanisms of acute inflammatory lung injury induced by abdominal sepsis // *International Immunology*. – 1999. – Vol. 11, N 2. – P. 217-227.

285. Ozmen V., Thomas W.O., Healy T. Irrigation of the abdominal cavity in the treatment of experimentally induced microbial peritonitis: efficacy of ozonated saline // *American Surgeon*. – 1993. – Vol. 59, N 5. – P. 297-303.
286. Rasmussen I., Arvidsson D., Zak A. Splanchnic and total body oxygen consumption in experimental fecal peritonitis in pigs: effects of dextran and iloprost // *Circulatory Shock*. – 1992. – Vol. 36, N 4. – P. 37-44.
287. Rasmussen I., Haglund U. Early gut ischemia in experimental fecal peritonitis // *Circulatory Shok*. – 1992. – Vol. 38, N 1. – P. 22-28.
288. Rasmussen I., Rane A., Haglund U. Hepatic oxygen consumption and cytochrome P<sub>450</sub> activity in experimental faecal peritonitis // *European Journal of Surgery*. – 1993. – Vol. 159, N 4. – P. 201-207.
289. Renvall S., Jarvinen M. Energy metabolism of the peritoneal membrane in silica-induced peritonitis. A biochemical and enzyme histochemical study // *Acta Chirurgica Scandinavica*. – 1980. – Vol. 146, N 3. – P. 177-183.
290. Runcie C., Ramsay G. Intraabdominal infection: pulmonary failure // *World Journal of Surgery*. – 1990. – Vol. 14, N 2. – P. 196-203.
291. Sakai H., Tsuchida E. Physiological roles of messenger molecules (NO, CO) // *Chemistry*. – 1996. – Vol. 51. – P. 62-63.
292. Salgado A., Boveda J.L., Monasterio J. Inflammatory mediators and their influence on haemostasis // *Haemostasis*. – 1994. – Vol. 24, № 2. – P. 132-138.
293. Schlag G., Redl H. Mediators of injury and inflammation // *World J. Surg.* – 1996. – Vol. 20, № 4. – P. 406-410.
294. Schweizer O., Howland W. S. Prognostic significance of high lactate levels // *Anesth. Analg.* – 1968. – Vol. 47, № 4. – P. 383.
295. Sleen S. N., Zelman V. *Neuroprotection: Theoretical Considerations and Clinical Aspects*. – N.Y., 2001. – 628 p.
296. Small N., Messiah A., Edouard A. Role of systemic inflammatory response syndrome and infection in the occurrence of early multiple organ



dysfunction syndrome following severe trauma // *Intens. Care. Med.* – 1995. – Vol. 21, № 10. – P. 813- 816

297. Simmen H.P., Blaser J., Hanseler E. Follow-up of abdominal surgery buy analysis of pH, pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> in drainage fluid // *Nelvetica Chirurgia Acta.* – 1992. – Vol. 58, N 5. – P. 717-720.

298. Simmen H.P., Battaglia H., Giovanoli P. Analysis of pH, pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> in drainage fluid allows for rapid detection of infections complications during the follow-up period after abdominal surgery // *Infection.* – 1994. – Vol. 22, N 6. – P. 386-389.

299. Sugerman H.J., Austin G., Newsome H.H. Hemodynamics oxygen consumption and serum catecholamine changes in progressive lethal peritonitis in the dog // *Gynecology & Obctetrics.* – 1982. – Vol. 154, N 1. – P. 8-12.

300. Sulltvan S.T. Oxygen transport // *Anesthesiology.* – 1972. – Vol. 37. – P. 140.

301. Tiballi R.N., Spiegel J.E., Zarins L.T. Saccharomyces cerevisiae infections and antifungal susceptibility studies by colorimetric and broth macrodilution methods // *Diagnostic Microbiology infections Disease.* – 1995. – Vol. 23, N 4. – P. 135-140.

302. Yoo V.M., Kim K.M., Kim S.S. Hemoglobin toxicity in experimental bacterial peritonitis is due to production of reactive oxygen species // *Clinical & Diagnostic Laboratory Immunology.* – 1999. – Vol. 6, N 6. – P. 938-945.

303. Zijlstra W.G., Oeseburg G., Kwant A., Determination of interdependent ligand effects on human red cell oxygen affinity // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1982. –Vol. 42. – P. 339.