

Міністерство охорони здоров'я України  
державний вищий навчальний заклад  
“Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського”

На правах рукопису

МАХНІЦЬКИЙ Андрій Вікторович

УДК: 617.55–002.364–085.37

**ІМУНОКОРЕКЦІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ХІРУРГІЧНОМУ  
ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ АБДОМІНАЛЬНИЙ СЕПСИС**

14.01.03 – хірургія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Науковий керівник  
Дейкало Ігор Миколайович  
доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2011

## ЗМІСТ

	стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	5
ВСТУП.....	7
Розділ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ГНІЙНО- СЕПТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОЛЬ ІМУНОТЕРАПІЇ В ЇХ КОРЕКЦІЇ (огляд літератури).....	12
1.1. Патогенетичні особливості перебігу розповсюдженого гнійного перитоніту та шляхи його корекції .....	12
1.2. Сучасні напрямки імуномодулювальної терапії в комплексній корекції гнійно-септичних захворювань органів черевної порожнини.....	28
1.3. Роль мікрофлори в патогенезі гострого абдомінального сепсису.....	36
Розділ 2 ОБОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	41
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих.....	41
2.2. Методи дослідження хворих.....	45
2.3. Методи лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис.....	49
Розділ 3 ВПЛИВ РОЗРОБЛЕНОГО МЕТОДУ САНАЦІЇ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ІМУНОТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ.....	54
3.1. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 1 добу після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції .....	54
3.2. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 7 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції .....	59
3.3. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 14 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції .....	64
3.4. Особливості клінічного перебігу гострого абдомінального сепсису	

після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії.....	68
<b>Розділ 4 ВПЛИВ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ.....</b>	<b>71</b>
4.1. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 1 добу після імунотерапії.....	71
4.2. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 7 діб після імунотерапії.....	77
4.3. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 14 діб після імунотерапії.....	82
<b>Розділ 5 ВПЛИВ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЯЖКОСТІ СЕПСИСУ.....</b>	<b>89</b>
5.1. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису різної тяжкості через 1 добу після імунотерапії .....	89
5.2. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису різної тяжкості через 7 діб після імунотерапії .....	99
5.3. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису різної тяжкості через 14 діб після імунотерапії .....	108
5.4. Вплив післяопераційної терапії на тривалість перебування у стаціонарі в залежності від тяжкості сепсису.....	116
<b>Розділ 6 ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ ТА ЇЇ ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ АБДОМІНАЛЬНИМ СЕПСИСОМ.....</b>	<b>122</b>
6.1. Характер виділеної мікрофлори при бактеріологічному посіві ексудату з черевної порожнини і крові у хворих на гострий абдомінальний сепсис .....	122
6.2. Зміни мікробної флори черевної порожнини в залежності від нозологічної форми гострого абдомінального сепсису .....	125

6.3. Чутливість окремих популяцій мікроорганізмів, виділених із перитонеальної рідини, до антибіотиків.....	130
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ..	138
ВИСНОВКИ.....	158
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	161
ДОДАТКИ.....	192

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АС	–	абдомінальний сепсис;
ДЧП	–	дренування черевної порожнини;
ЕП	–	еритроцитарний індекс інтоксикації;
МСМ	–	молекули середньої маси;
ПОЛ	–	перекисне окислення ліпідів;
РГП	–	розповсюджений гнійний перитоніт;
СН - 50	–	комплемент;
СПОН	–	синдром поліорганної недостатності;
ССЗР	–	синдром системної запальної реакції;
Т	–	тетрациклін;
ЦІК	–	циркулюючі імунні комплекси;
ЧСС	–	частота серцевих скорочень;
А	–	ампіцилін;
Ак	–	амікацин;
Вл	–	В–лімфоцити;
С	–	хлорамфенікол;
CD <sub>3</sub>	–	Т–лімфоцити;
CD <sub>4</sub>	–	Т–хелпери;
CD <sub>8</sub>	–	Т–супресори;
CD <sub>16</sub> NK	–	натуральні кіллери;
CD <sub>22</sub>	–	В–лімфоцити;
Сf	–	ципрофлоксацин;
Сі	–	цефтріаксон;
СІ	–	кліндаміцин;
Срт	–	цефепім;
Е	–	еритроміцин;
Г	–	гентаміцин;

IFN	–	інтерферон;
Ig A	–	імуноглобуліни класу А;
Ig G	–	імуноглобуліни класу G;
Ig M	–	імуноглобуліни класу M;
IL	–	інтерлейкін;
L	–	лінкоміцин;
Le	–	левофлоксацин;
Mr	–	меропенем;
NK	–	натуральні кіллери;
NO	–	оксид азоту;
Ox	–	оксацилін;
P	–	бензилпеніцилін;
S	–	стрептоміцин;
SIRS	–	синдром системної запальної реакції;
TNF- $\alpha$	–	фактор некрозу пухлин.

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини, проблема лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис залишається далекою від свого остаточного вирішення [1-3].

Численні дослідження показують, що навіть після вдалої реалізації всіх інтраопераційних заходів при розповсюджених формах перитоніту, які на сьогодні розглядаються як модель гострого абдомінального сепсису, небезпеку повторної активації та прогресування запального процесу виключити практично неможливо [4, 5].

На сьогодні існує широкий вибір методів лікування пацієнтів із гострим абдомінальним сепсисом, зокрема: перитонеальний лаваж, різні види лапаростомій, високоефективні способи екстракорпоральної детоксикації - плазмаферез, гемосорбція, лімфосорбція, ультрафіолетове опромінення крові, гіпербарична оксигенація, зовнішнє дренивання грудної протоки з наступною лімфосорбцією, однак летальність при розповсюдженному перитоніті залишається високою і становить від 16 до 90 % [4-9]. Тому пошук нових патогенетично обґрунтованих методів лікування пацієнтів із гострим абдомінальним сепсисом є актуальним завданням сучасної медицини.

У патогенезі даної патології ключове місце посідає розвиток системної запальної реакції організму, що на тлі виснаження імунної системи, розвитку тяжкої інтоксикації, поширення мікробного обсіменіння супроводжується поліорганною недостатністю та значною летальністю [10, 11].

Виходячи із зазначеного, на сьогоднішній день перспективним у покращенні лікування пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом вважається вдосконалення методів санації первинного вогнища ураження у комплексі із застосуванням імуноактивних препаратів [12, 13]. Проте їхня ефективність у лікуванні цього захворювання та конкретні схеми застосування в осіб з різним ступенем вираженості синдрому системної запальної відповіді, цитокінового профілю та станом імунної системи вивчені недостатньо, що визначає актуальність даної теми, її теоретичне і практичне значення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації є фрагментом планової науково-дослідної роботи ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” “Розробка і вдосконалення новітніх технологій ранньої діагностики та оперативного лікування хірургічних захворювань на засадах доказової медицини”, № державної реєстрації 0110U003641. У виконанні цієї роботи автором особисто проведено обстеження пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом і вивчена клінічна ефективність розробленого способу санації первинного вогнища у комбінації з імунорегувальною терапією. Тема дисертації затверджена проблемною комісією “Хірургія” (протокол № 6 від 13 жовтня 2009 р.).

**Мета дослідження:** покращити результати хірургічного лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис шляхом вдосконалення методу санації первинного вогнища ураження в комбінації з імунорегувальною терапією.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити нозологічну структуру гострого абдомінального сепсису.
2. Розробити новий спосіб санації черевної порожнини у хворих на гострий абдомінальний сепсис та дослідити його ефективність за клінічним перебігом, станом імунологічної резистентності, цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації в динаміці.
3. З'ясувати динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на гострий абдомінальний сепсис на тлі розробленого методу санації черевної порожнини в комбінації з імунорегувальною терапією.
4. Дослідити роль імунорегувальної терапії у перебігу післяопераційного періоду у комплексі хірургічного лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис, залежно від тяжкості перитоніту.
5. Вивчити видовий склад мікрофлори і його патогенну роль у розвитку гострого абдомінального сепсису та намітити основні напрямки планування програми антибіотикотерапії.

Об'єкт дослідження: гострий абдомінальний сепсис.

Предмет дослідження: клінічна картина, показники клітинного та



гуморального імунітету, рівні цитокінів, ендогенної інтоксикації, видовий склад мікрофлори у хворих з гострим абдомінальним сепсисом на тлі стандартної терапії, нового методу санації черевної порожнини та імунокорекції.

*Методи дослідження:* клінічні – для постановки діагнозу, оцінки тяжкості стану, вибору методів хірургічної корекції; мікробіологічні – для визначення видового складу мікрофлори ексудату черевної порожнини та її чутливості до антибіотиків, визначення мікробної чистоти крові; імунологічні – для визначення показників клітинного (Т-хелпери, Т-супресори, НК-натуральні кіллери) і гуморального імунітету (імуноглобуліни А, М, G, циркулюючі імунні комплекси); біохімічні – для визначення вмісту цитокінів (IL-1, IL-2, IL-10, TNF- $\alpha$ ), молекули середньої маси, еритроцитарний індекс інтоксикації; статистичні – для обробки цифрових даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Встановлено, що домінуючими нозологіями, що можуть призвести до гострого абдомінального сепсису, є перфоративна виразка шлунка і дванадцятипалої кишки (32,8 %), гострий деструктивний апендицит (25,4 %), гострий деструктивний холецистит (23,1 %).

Вперше розроблено новий метод санації черевної порожнини у хворих на гострий абдомінальний сепсис із застосуванням фотомодифікованого фізіологічного розчину, який на тлі стандартної післяопераційної терапії сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання з меншими відхиленнями показників клітинного і гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації. При використанні даного методу відмічалось зменшення тривалості перебування хворих у стаціонарі, порівняно із санацією звичайним фізіологічним розчином.

Вперше доведено, що включення в комплексне післяопераційне лікування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжується вираженим клінічним ефектом без явищ імуносупресії та нижчим рівнем ендогенної інтоксикації, кращим балансом про- і протизапальних цитокінів.

Вперше показано, що застосування в комплексній післяопераційній терапії імунокорекції супроводжується статистично значущим позитивним ефектом, що проявляється меншими порушеннями показників імунологічної резистентності,

цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації.

Встановлено, що у пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом збудниками є полімікробні асоціації, серед яких переважають двокомпонентні біотичні системи з домінуванням грамнегативної флори, на основі чого визначено напрямки антибіотикотерапії.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблено та впроваджено в практичне використання метод санації черевної порожнини при поширених формах перитоніту з допомогою фізіологічного розчину натрію хлориду, збагаченого активними формами кисню (патент на корисну модель 57160).

У результаті проведених досліджень визначено комплекс показників цитокінового профілю, імунологічних показників, які є інформативними тестами оцінки ефективності лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис. Розроблено методику використання рекомбінантного ІЛ-2 «Ронколейкін» у комплексному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис на етапах їх хірургічного лікування. Досліджено мікрофлору, яка бере участь у розвитку гострої абдомінальної патології та її чутливість до антибіотиків, що, в сукупності, дозволяє достовірно підвищити ефективність комплексного лікування хворих, знизити частоту ускладнень, тривалість перебування хворих в стаціонарі та летальність.

Запропоновану методику імунокорегуючої терапії хворих на гострий абдомінальний сепсис та запатентований спосіб санації черевної порожнини при поширеному перитоніті впроваджено в хірургічних відділеннях Тернопільської міської комунальної лікарні швидкої допомоги, КЗТОР “Тернопільська університетська лікарня”, Волинській обласній клінічній лікарні, Рівненській центральній районній лікарні, а також у навчальний процес на кафедрі загальної та оперативної хірургії з топографічною анатомією ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського”.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто визначено мету і завдання дослідження, розроблено і реалізовано план клінічних, лабораторних, мікробіологічних, імунологічних досліджень. Автор брав участь в обстеженнях всіх хворих, розробці метода санації черевної порожнини при поширених формах

перитоніту, особисто проводив імунокорекцію за допомогою рекомбінантного ІЛ-2 «Ронколейкін». Ним особисто встановлено характер змін показників цитокінового профілю, клітинного і гуморального імунітету та рівня ендогенної інтоксикації у хворих на гострий абдомінальний сепсис. Проведено дослідження мікрофлори, яка бере участь у розвитку гнійно-септичних захворювань та її чутливості до антибіотиків. Автор особисто брав участь у лікуванні 75 % хворих. Спільно з науковим керівником виконано аналіз і узагальнення результатів досліджень, сформульовано висновки. Основною є участь автора в підготовці статей до друку. У тій частині актів впровадження, що стосується наукової новизни, наведено дані, що були отримані автором у процесі виконання роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертації оприлюднено на науково-практичній конференції “Актуальні проблеми сучасної хірургії” (Тернопіль, 2008), науково-практичній конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини” (Тернопіль, 2010), на Всеукраїнській науково-практичній конференції “Медична наука-2010” (Полтава, 2010).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 4 – у фахових виданнях, 2 – у матеріалах конференцій та конгресів, 1 патент на корисну модель.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ**  
**ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОЛЬ**  
**ІМУНОТЕРАПІЇ В ЇХ КОРЕКЦІЇ**  
**(огляд літератури)**

**1.1. Патогенетичні особливості перебігу розповсюдженого гнійного перитоніту та шляхи його корекції**

Проблема ефективного лікування розповсюдженого гнійного перитоніту (РГП) залишається актуальною і на даний час. У 15-25 % перебіг ургентних хірургічних захворювань ускладнюється перитонітом. Розвиток теоретичної і практичної хірургії не призвів до радикального вирішення проблеми лікування РГП. Летальність при розлитому перитоніті, за даними різних авторів, коливається від 14,0 до 84,0 %, а при госпітальному перитоніті може досягати 90 % [1, 8, 9, 22]. Найвища летальність спостерігається при післяопераційному перитоніті – від 22,3 до 90,0 % [1, 2]. Такий широкий діапазон показників смертності при перитоніті можна пояснити, з одного боку, неоднаковими методологічними підходами до аналізу клінічного та секційного матеріалу, з іншого - застосуванням різних по ефективності методів лікування перитоніту [14, 15, 39, 40].

Сьогодні є всі підстави стверджувати, що в основі несприятливого результату лікування поширеного перитоніту лежить формування реакції генералізованого запалення, ініційованої інфекційним агентом. Розвиток органно-системних ушкоджень, перш за все, пов'язаний з неконтрольованим поширенням з первинного осередку інфекційного запалення про- та протизапальних медіаторів ендogenous походження - цитокінів, з наступною активацією під їх впливом макрофагів, нейтрофілів, лімфоцитів і ряду інших клітин в інших органах і тканинах, вторинним виділенням аналогічних ендogenous субстанцій, пошкодженням ендотелію і зниженням органної перфузії та доставки кисню [12, 13, 14, 15, 22].

До системи цитокінів у даний час відносять близько 200 індивідуальних поліпептидних речовин. Всі вони мають ряд загальних біохімічних і функціональних характеристик, серед яких найважливішими вважаються наступні: плейотропність і взаємозамінність біологічної дії, відсутність антигенної специфічності, проведення сигналу шляхом взаємодії із специфічними клітинними рецепторами, формування цитокінової мережі. У зв'язку з цим, цитокіни можуть бути виділені в нову самостійну систему регуляції функцій організму, що існує разом з нервовою і гормональною регуляцією [15].

Цитокіни забезпечують плейотропні біологічні ефекти на різні типи клітин, головним чином, беручи участь у формуванні і регуляції захисних реакцій організму. Захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування типової запальної реакції після взаємодії патогенів з паттерн-розпізнаючими рецепторами (мембранними Toll-рецепторами) з подальшим синтезом так званих прозапальних цитокінів. Синтезуючись у вогнищі запалення, цитокіни впливають практично на всі клітини, що беруть участь в розвитку запалення, включаючи гранулоцити, макрофаги, фібробласти, клітини ендотелію і епітеліїв, а потім на Т- і В-лімфоцити. В рамках імунної системи цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом, діючи в обох напрямках [16].

Інтерес дослідників, що посилюється останніми роками, до системи цитокінів пов'язаний з ключовою роллю цих молекул у розвитку патології людини. Більшість з них не синтезується клітинами поза запальною реакцією і імунною відповіддю, таким чином, синтез цитокінів є індукцибельним процесом. Експресія генів цитокінів починається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або пошкодження тканин. Одним із найсильніших індукторів синтезу цитокінів вважаються компоненти клітинних стінок бактерій: ліпополісахариди, пептидоглікани і мураміддипептиди [16, 17].

У рамках імунної системи цитокіни здійснюють взаємозв'язок між неспецифічними захисними реакціями і специфічним імунітетом. На системному рівні цитокіни регулюють взаємодію між імунною, ендокринною, нервовою, кровотворною й іншими системами, модулюючи, таким чином, ключові захисні реакції [18].

В залежності від характеру впливу на запальний процес, цитокіни поділяються на дві великі групи: прозапальні (інтерлейкіни-1, -2, -6, -8; фактор некрозу пухлин- $\alpha$ ; інтерферон- $g$ ) і протизапальні цитокіни (інтерлейкіни-4, -10; трансформувальний фактор росту- $\beta$ ). Крім цього, в організмі є регуляторні системи, які інактивують вже звільнені цитокіни. До них належить антипротеазна система, яка разом із сироватковими гідролазами здійснює контроль над розподілом, активністю і руйнуванням серії цитокінів [19].

На місцевому рівні цитокіни регулюють всі послідовні етапи розвитку запалення і адекватність відповіді на впровадження патогену, забезпечення його локалізації і видалення, а потім репарації пошкодженої структури тканин. При цьому необхідно, щоб запальна реакція, як захисна реакція організму, протікала в темпі і об'ємі, які відповідають ступеню пошкодження. Головною умовою цього є цілеспрямована взаємодія між ендотелієм, клітинами крові, коагуляційною системою плазми і комплементом. Активація клітин, посилення продукції прозапальних цитокінів є необхідною в початкових фазах запалення, проте вона стає проблемною, якщо ступінь активації перестає бути адекватною, коли спочатку захисний механізм переростає в патологічний. Гіперпродукція цитокінів призводить до розвитку системної запальної реакції, залучення віддалених органів, а подальше наростання концентрації може служити причиною ряду патологічних станів, зокрема, септичного шоку і поліорганної недостатності [20].

Сумарні ефекти, що ініціюються медіаторами, формують синдром системної запальної реакції (ССЗР), захисна функція якого, трансформується в патологічну при викиді в системний кровотік великої кількості прозапальних медіаторів (інтерлейкінів: IL-1, IL-6, IL-8, фактора некрозу пухлини (TNF- $\alpha$ ) та інш.) і гострофазових білків, здатних активувати макрофаги, тромбоцити, викид з ендотелію молекул адгезії і продукцію гормону росту. Прогресуюча гострофазова реакція контролюється ендогенними антагоністами, такими як IL-4, IL-10, IL-13, розчинні рецептори до TNF- $\alpha$  та ін., що одержали назву протизапальних медіаторів. За рахунок підтримки балансу між про- і протизапальними медіаторами створюються передумови для знищення патогенних мікроорганізмів, підтримання гомеостазу. Однак, при вираженому запаленні деякі цитокіни (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-10) можуть проникати в системну циркуляцію, накопичуватися

там в кількостях, достатніх для реалізації ушкоджуючих ефектів. У разі нездатності регулюючих систем до підтримки гомеостазу, деструктивні ефекти цитокінів та інших медіаторів починають домінувати, що призводить до порушення проникності і функції ендотелію капілярів, запуску синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання, формування віддалених вогнищ системного запалення, розвитку моно- і поліорганної дисфункції [16, 21, 22, 24, 181].

На стадії синдрому СЗР з позицій взаємодії про- і протизапальних медіаторів можливо умовне виділення двох періодів. Перший, початковий - період гіперзапалення, характеризується викидом надвисоких концентрацій прозапальних цитокінів, окису азоту, що сприяє розвитку шоку і формуванню в ранні терміни синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Проте вже в даний момент відбувається компенсаторне виділення протизапальних цитокінів, швидкість їх секреції, концентрація в крові і тканинах поступово наростає, з паралельним зниженням вмісту медіаторів запалення. Розвивається компенсаторна протизапальна відповідь, що проявляється зниженням функціональної активності імункомпетентних клітин - період "імунного паралічу" [22].

Виникає "порочне коло" – наростаюча ендогенна інтоксикація викликає ряд змін, що ведуть до пригнічення імунної системи, що, у свою чергу, сприяє прогресуванню системної запальної реакції, наростанню інтоксикації, розвитку поліорганної недостатності. У деяких хворих в силу генетичної детермінації або зміненої під дією факторів зовнішнього середовища реактивності відразу відбувається формування стійкої протизапальної реакції [8, 11, 23, 24].

Ключовим прозапальним медіатором є TNF. Важлива роль TNF пов'язана з біологічними ефектами даного медіатора: підвищення прокоагулянтних властивостей ендотелію, активація адгезії нейтрофілів, індукція інших прозапальних цитокінів, стимуляція катаболізму, лихоманки і синтезу "гострофазових" білків. Генералізація ушкоджуючих ефектів опосередкована широкою поширеністю рецепторів до TNF і здатністю інших цитокінів здійснювати його ліберацію. З практичної точки зору надзвичайно важливо відзначити, що швидкість реакцій септичного каскаду за поширенням перитоніту різко зростає в умовах гіпоксії через експресію цитокінових рецепторів на

поверхні клітин [21, 22, 23, 25].

У генезі гострої судинної недостатності, що лежить в основі септичного шокового синдрому, провідна роль відводиться оксиду азоту (NO), концентрація якого збільшується в десятки разів у результаті стимуляції макрофагів TNF, IL-1, IFN, а в подальшому секреція здійснюється і клітинами гладкої мускулатури судин, і самі моноцити активуються під дією NO. Крім того, відома участь нітродоксидергічної системи в розвитку імунопатологічних реакцій та синдрому системної запальної реакції [10, 26, 27]. Тому доцільним є дослідження впливу системи оксиду азоту, цитокінів на апоптоз імункомпетентних клітин та розробка методів лікування, що дозволять, певною мірою, керувати системною запальною реакцією, а, отже, попереджати розвиток поліорганної недостатності. При тотальному гнійному перитоніті в результаті дисфункції печінки, нирок, кишків, з'являються нові фактори впливу, що погіршує перебіг захворювання. У ролі таких виступають проміжні і кінцеві продукти нормального обміну у високих концентраціях (лактат, сечовина, креатинін, білірубін); накопичені в патологічних концентраціях компоненти й ефектори регуляторних систем (калікреїн-кінінової, згортання, фібринолітичної, ПОЛ, нейромедіаторів); продукти обміну (альдегіди, кетони, вищі спирти), речовини кишківного походження типу індола, скатола, путресцина [12,13, 22].

Зростання вмісту про- і протизапальних цитокінів істотно виражено на тлі гнійно-септичних захворювань органів черевної порожнини. Так, у хворих на гострий флегмонозний апендицит суттєво зростає вміст у крові прозапальних цитокінів: IL-2, IL-6; TNF- $\alpha$  та протизапального цитокіна IL-4 [19]. У роботі [29] показано, що наростання вмісту прозапальних цитокінів при апендикулярному перитоніті йде паралельно із зростанням лейкоцитарного індексу інтоксикації, накопиченням молекул середньої маси і продуктів перекисного окислення ліпідів у крові, порушенням сорбційної здатності еритроцитів, проникності еритроцитарних мембран, зниженням антиоксидантного захисту, що свідчить про ключову роль цитокінів у формуванні системної запальної реакції.

Наведені припущення підтверджуються й іншими авторами. У хворих на



поєднану травму живота, ускладнену перитонітом, виявлено прямий кореляційний зв'язок порушення балансу між продукцією прозапальних (збільшення IL-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6, TNF- $\alpha$ , - $\beta$ , інтерферону- $\alpha$ , - $\gamma$ ) і протизапальних (IL-2, -4, -10, трансформувального фактора росту- $\beta$ ) цитокінів з прогресуванням перитоніту, а також із наступним розвитком інфекційних інтраабдомінальних і позаабдомінальних ускладнень [30-33].

Пусковим моментом перитоніту є розвиток початкового локального запалення органа черевної порожнини, зумовленого дією патогенного чинника (странгуляційна чи обтураційна кишкова непрохідність, гострий чи хронічний запальний процес, перфорація порожнинного органа і т.п.) [34]. Існує думка, що подальший каскад змін в черевній порожнині зумовлений єдиними механізмами, в основі яких лежать морфофункціональні зміни внутрішньоорганного гемомікроциркуляторного русла [35, 36].

Локальний процес у стінці кишки викликає, перш за все, порушення мікроциркуляції, яке супроводжується гіпоксією, накопиченням продуктів проміжного обміну у стінці кишки, розвитком ацидозу, порушенням стабільності клітинних мембран внаслідок інтенсифікації перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і виходом лізосомальних гідролаз. Останні здійснюють безпосередню пошкоджувальну дію на клітинні структури кишки та інших органів [37, 38], у тому числі на інтрамуральний нервовий апарат і гіпоталамо-гіпофізарну нейросекреторну систему. Внаслідок цього пригнічується моторна функція кишки, спочатку без істотного порушення резорбтивної функції. По мірі зростання тривалості захворювання наростають порушення всмоктування і секреції, зростає внутрішньокішковий тиск, що призводить до здавлювання інтраорганних судин гемомікроциркуляторного русла і посилює гіпоксію у стінці кишки. На тлі останньої розвивається ентеральна недостатність, яка характеризується парезом і порушенням усіх функцій кишки [41-45].

При цьому характерними стають зміни очеревини. На тлі гострого розповсюдженого гнійного перитоніту вони певною мірою визначають ступінь вираженості порушень місцевої та системної мікроциркуляції, дистрофічних змін кишкової стінки, ступінь вираженості мікробної транслокації, тяжкість

ендогенної інтоксикації, поліорганної недостатності та клінічний перебіг захворювання [46, 47].

Останніми роками все більшу увагу приділяють посереднику цитокинового впливу на організм прогормону кальцитоніну – прокальцитоніну, концентрація якого стійко підвищується у хворих із запальним процесом інфекційного походження [48]. На сьогодні доведено, що при тяжкій системній інфекції, прокальцитонін продукується тканинами поза щитовидною залозою – навіть на тлі тотальної тиреоїдектомії в умовах тяжкої інфекції однаково продукуються його високі рівні [49, 50]. Деякі автори вважають, що мікробна інфекція стимулює збільшення експресії відповідного гена та продукцію прокальцитоніну у всіх тканинах і всіх типах клітин [50]. На тлі експериментального сепсису, введення тваринам людського прокальцитоніну супроводжувалося 94 % смертністю, в той час як введення цієї речовини за відсутності сепсису не впливало на смертність [51, 52, 53]. Патофізіологічна роль прокальцитоніну в умовах сепсису до кінця не зрозуміла, проте встановлений стимулюючий вплив цитокінів на його утворення свідчить про нього, як вторинного посередника системної запальної реакції при септичних станах [54]. При цьому дослідники вважають, що визначення прокальцитоніну як маркера системної запальної реакції має більшу діагностичну цінність, ніж лейкоцитарний індекс інтоксикації [55], молекули середньої маси, ефективна концентрація альбуміну чи маркер активності нейтрофілів – лактоферин [56] або ефективна і загальна концентрація альбуміну [57, 58].

У хворих на перитоніт значну патогенетичну роль відіграють порушення імунного гомеостазу, які посилюються під впливом операційної травми та наркозу [59, 60]. На тлі перитоніту крім ендогенних стресових чинників (інфекція, запалення), приєднуються екзогенні фактори (операційна травма, наркоз) з викидом у кров стрес-гормонів (кортизолу, адренкортикотропного гормону), які чинять потужний депресивний вплив на імунітет [61, 62]. Тому існує думка про те, що патогенез імунодефіцитних станів при перитоніті пов'язаний не тільки з дефектом різноманітних ланок імунітету, порушеннями в системі сигнальних молекул – інтерлейкінів, а також імунодепресивним впливом

стрес-гормонів [63, 64].

Гнійно-септичні ускладнення післяопераційного періоду супроводжуються наростанням явищ ендотоксикозу і прогресуючою імуносупресією [19, 20]. За даними [65] в умовах експериментального гнійного перитоніту відмічається порушення імунологічної резистентності, яке проявляється зниженням рівнів  $CD_3$ ,  $CD_8$ ,  $CD_{19}$ , імуноглобулінів класів А, М, G, фагоцитарного індексу, підвищення рівня  $CD_4$ . Порушення імунного гомеостазу на тлі експериментального перитоніту констатовано й іншими авторами [66-68].

Важкість ендогенної інтоксикації при перитоніті значною мірою визначається ступенем пригнічення імунної системи. Встановлено порушення таких показників імунної реактивності, як активність комплементу, тест відновлення нітросинього тетразолію, кількість Т- і В-лімфоцитів, вміст імуноглобулінів А, G, М, зменшення загальної кількості Тс і Тх [69-72].

Зміни в системі імунітету відмічають також у хворих на гострий холецистит. Перверсія імунної відповіді, що проявляється достовірним зменшенням популяції загальних лімфоцитів, має місце вже при поступленні хворих в стаціонар. Спостерігається зниження Т-лімфоцитів до  $(15,8 \pm 0,5) \%$ , збільшення популяція  $T_0$  клітин до  $(47,3 \pm 1,1) \%$ , зменшується і концентрація імуноглобулінів G, А, а рівень ЦК значно підвищується. Зразу ж після оперативного втручання показники імунологічного статусу ще більше знижуються [73]. У хворих на гнійний холангіт також спостерігається пригнічення в системі імунітету [74, 75].

У хворих на гнійно-септичні ускладнення в післяопераційному періоді відмічається зменшення загальної кількості Тл, активних Тл, дисбаланс в сторону зменшення Тх і збільшення Тс, зменшення імунорегуляторного індексу Тх/Тс. Більше ніж у два рази знижується фагоцитарна активність лейкоцитів і макрофагів. Незважаючи на своєчасне розкриття і санацію гнійного вогнища, спостерігається стійке пригнічення імунологічних показників, що свідчить про "параліч" захисних сил організму, що може привести до сепсису [76-80].

ЦК значно підвищенні переважно за рахунок найбільш патогенних середньо – і дрібномолекулярних фракцій, котрі не елімінуються з крові і тривало

циркулюють в кровоносному руслі [80-88].

Провідним фактором патогенезу гнійно-септичних захворювань органів черевної порожнини, окрім порушень в системі імунітету, також вважають ендогенну інтоксикацію. Важка ендогенна інтоксикація викликає розлади гомеостазу, спричинені бактеріальною токсинемією, зумовлює виникнення синдрому поліорганної недостатності, який є однією з основних причин смерті хворих. Розпад тканини, як наслідок гнійно-септичного запалення, зумовлює накопичення продуктів аутолізу, переважання катаболічних процесів над анаболічними, накопичення проміжних та кінцевих продуктів обміну в токсичній концентрації та універсалізацію ендогенної інтоксикації [89, 90].

На сьогодні доведено, що імунодефіцитний стан на тлі перитоніту виникає в його токсичну стадію, основним ускладненням якої є токсико-септичний шок. Останній зустрічається у 12,9 % хворих на гнійно-септичні захворювання і травми органів черевної порожнини й супроводжується високою (60,7 %) післяопераційною летальністю [91]. Патогенез цього патологічного процесу, незалежно від первинної причини запалення в черевній порожнині, є однотипним. Він полягає в прогресуючій невідповідності між ендотоксикозом, метаболічним ацидозом, рівнем бактеріальної інвазії, прогресуючої циркуляторної гіпоксії з одного боку і компенсаторними (судинними, імунними і т.д.) реакціями організму – з іншого. Основними порушеннями імунітету є зниження в сироватці крові кількості Т-лімфоцитів, активності фагоцитозу, бактерицидності лейкоцитів, збільшення медіаторів шоку – інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ .

Аналогічні дані одержані й іншими авторами. На тлі перитоніту, зумовленого тяжкою поєднаною травмою живота на 1-7 добу виникають комбіновані порушення імунної системи, які включають кількісний і функціональний дефіцит Т- і В-лімфоцитів, дизрегуляцію імунної відповіді з переважанням імуносупресії, дисбаланс продукції цитокінів, пошкодження функцій поліморфноядерних лейкоцитів, які з високим ступенем достовірності корелюють з тяжкістю перитоніту [92-96]. Одним з механізмів ураження імунної системи при перитоніті вважають неадекватну секрецію активних форм кисню, оксиду азоту, зміну на цьому тлі характеру експресії CD95 (Fas/APO-1)- антигену,

гена p53, білків bcl-2, c-fos, c-myc, які “включають” механізми гіперактивації процесів апоптозу лімфоцитів і поліморфноядерних лейкоцитів [97-104]. Отже, в токсичну стадію перитоніту на тлі виснаження імунної системи доцільним є застосування імуномодулювальної терапії, що підтверджується роботами багатьох авторів [105-108 та ін.].

Особливе місце у хворих із розповсюдженими формами перитоніту та гострою кишковою непрохідністю займає порушення моторно-евакуаторної функції кишок у ранньому післяопераційному періоді. Воно відмічається у 80 -85 % таких пацієнтів, у 52 % з них призводить до релапаротомії, а в 9,6-58,0% – до летальності [109, 110, 111].

Наростаюча ішемія в стінках тонкої кишки, пригнічення моторної функції, збільшення об'єму внутрішньо кишкового вмісту сприяє мікробній колонізації тонкої кишки аутохтонною мікрофлорою, яка стає аллохтонною, відбувається заміна власного травлення симбіотним. При цьому порушується цілісність слизової тонкої кишки з утворенням ерозій, знижується резистентність епітеліоцитів і бар'єрна функція кишки, відбувається транслокація кишкової мікрофлори у стінки кишки [112-115]. Останнє сприяє розвитку портальної та системної бактеріємії. Інфікування ексудату черевної порожнини призводять до розвитку перитоніту та ендотоксикозу. При гострому перитоніті джерелами інтоксикації є ексудат черевної порожнини і вміст кишок, який в умовах порушеного порожнинного травлення, обумовленого дисбактеріозом, ферментопатією, дисциркуляторними розладами і парезом його стінки, здійснює гіпертоксичну дію на організм людини [35].

На певному етапі розвитку захворювання ці речовини “прориваються” в кров і лімфу, погіршуючи й без того тяжкий стан хворого. Після чого настає пошкодження внутрішніх органів (переважно, печінки, нирок, легень, нейроендокринного, імунного, серцево-судинного апаратів), що відносяться до високоспеціалізованих систем організму. Це призводить до різкого порушення метаболізму і їх структурно-функціональної організації, появи другої хвилі інтоксикації. Таким чином, ендотоксикоз можна розглядати як ланку, що замикає “порочне коло” при перитоніті. З одного боку, саме ендотоксикоз є причиною

порушення функції більшості органів і систем з формуванням поліорганної недостатності. З іншого боку, саме порушення функції життєво важливих органів (печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, центральної нервової системи, серцево-судинної системи) призводять до пригнічення процесів детоксикації з розвитком явищ ендотоксикозу [116, 117].

Ендотоксикоз, метаболічний та імунний дистрес є складовими частинами синдрому поліорганної недостатності та його найважливішими проявами [114, 118]. Крім того, саме ендотоксикоз є причиною системної запальної відповіді [119, 120, 121-125] і одним з найважливіших факторів, що визначає перебіг та тяжкість перебігу перитоніту [126, 127]. Субстратами інтоксикації при перитоніті є молекули середньої маси і регуляторні білки – сукупний продукт катаболічного розщеплення клітинних рецепторів найрізноманітнішої специфічності [128, 129].

Важливим механізмом поширення інфекції та зростання ендогенної інтоксикації на тлі перитоніту є “ухиляння” мікроорганізмів від імунного “нагляду”: імунокомпетентними клітинами хворих синтезуються антитіла, які не здатні ефективно зв’язуватися з антигеном мікроорганізмів, на лімфоцитах знижується експресія поверхневих антигенів HLA-DR<sup>+</sup> і HLA-DQ<sup>+</sup>; мікроорганізмами надмірно продукується FasL, який зв’язується з Fas-рецептором лімфоцитів, що “включає” в них програму надлишкового апоптозу; порушується функціональна активність системи комплементу [130, 131].

Як відомо, метаболічні розлади при перитоніті обумовлюють активацію вільнорадикальних процесів. Вільні радикали володіють атомами з неспареними електронами на зовнішній орбіталі, наявність яких визначає їх високу хімічну реакційну здатність. Вільнорадикальне окислення ліпідів сприяє утворенню перекисних радикалів, які, у свою чергу, призводять до ланцюгового перекисного окислення жирних кислот. Накопичення продуктів вільнорадикального окислення ліпідів здатне викликати роз’єднування окислювального фосфорилування та пригнічувати перенесення електронів у дихальному ланцюзі мітохондрій. Останнє веде до пригнічення енергозалежних функцій і, як наслідок, розвитку поліорганної недостатності [115, 132]. На сьогодні доведено, що окислювальному стресу належить найважливіша роль у загальнопатологічному

механізмі розвитку різних захворювань і патологічних станів, у тому числі й перитоніту [133-142].

У роботі [143] показано, що в умовах експериментального перитоніту завдяки інтенсифікації ПОЛ в печінці тварин виникають достовірні зміни в спектрі ліпідів, які вказують на порушення структурно-функціонального стану клітинних мембран гепатоцитів, і, як наслідок, порушення метаболічної активності печінки. Застосування комплексу антиоксидантів карнозину, маннітолу і вітаміну Е здійснило виражений нормалізуючий вплив на спектр фосфоліпідів печінки. Аналогічні результати одержано й іншими авторами [144].

За даними [145] на тлі експериментального калового перитоніту зростає вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ, дієнових кон'югантів, знижувався рівень відновленого глутатіону у тканині печінки, нирок і сироватки крові, порушувалася активність антиоксидантних ферментів. Призначення в цих експериментальних умовах антиоксидантів гептралу і мілдронату дозволяло стабілізувати процеси пероксидації, знизити явища ендотоксикозу, що проявлялося у зниженні вмісту кінцевих і проміжних продуктів ПОЛ, нормалізації активності ферментів. Аналогічний позитивний результат при експериментальному перитоніті одержано на тлі застосування антиоксиданта ксимедону [146]. Зниження вмісту у крові відновленого глутатіону і зростання вмісту ТБК-активних продуктів ПОЛ, порушення тіол-дисульфідної рівноваги на тлі гострого перитоніту відмічалася й іншими авторами [239, 240].

За даними [147] лікарські засоби, які володіють антиоксидантними властивостями не тільки знижують вміст продуктів ПОЛ, але й зменшують гостроту явищ запалення у черевній порожнині, вираженість ендогенної інтоксикації: знижується індекс токсичності плазми, вміст молекул середньої маси. Автори припускають, що мембраностабілізуючі властивості цих препаратів лежать в основі лікувального ефекту при перитоніті.

Вплив препаратів з антиоксидантними властивостями не тільки на стан ПОЛ і антиоксидантний захист, але й на вираженість ендогенної інтоксикації показано й у ряді інших робіт. Так, в експериментах на собаках встановлено, що при експериментальному розповсюдженному перитоніті відбувається активація

процесів ПОЛ і окислювальної модифікації білків плазми крові [148]. Ступінь окислювальної модифікації білків плазми крові вважається чутливим і найбільш раннім маркером ендогенної інтоксикації. Розвиток перитоніту на ранніх стадіях (6 год.) викликає індукцію у крові і печінці церулоплазмину, каталази, глутатіонпероксидази з наступним (після 24 год.) виснаженням їх активності. Застосування в цих експериментальних умовах тіосульфату натрію призводить до зниження активності ПОЛ, ступеня окислювальної модифікації білків і підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту.

Окремі автори вважають, що активізація ПОЛ і виснаження резервів антиоксидантного захисту лежать в основі розвитку запального процесу в черевній порожнині, а показники біохемілюмінесценції ексудату з вогнища ураження і сироватки крові можуть служити критеріями поширеності та гостроти запального процесу [149, 150].

Ця думка підтверджується й при застосуванні гіпербаричної оксигенації на тлі експериментального перитоніту. Кисень під підвищеним тиском здійснює оксидативний стрес в організмі, що проявляється зростанням рівня ТБК-активних продуктів ПОЛ, ступеня окислювальної модифікації білків, концентрації іонів калію у плазмі крові, що свідчить про виснаження системи антиоксидантного захисту [151, 152].

На тлі застосування синтетичного опіоїдного пептиду даларгіну суттєво знижується інтенсивність ПОЛ у тварин з каловим перитонітом, як самостійно, так і в умовах гіпербаричної дії кисню [153, 155]. Клінічне застосування гіпербаричної оксигенації і даларгіну у хворих з гнійно-септичними ускладненнями в післяопераційному періоді супроводжується підвищенням активності антиоксидантної системи, скороченням терміну перебування хворих у відділенні інтенсивної терапії на 25-30 %, зменшенням смертності на 20-25 %, зниженням частоти розвитку ускладнень, пов'язаних із токсичною дією гіпербаричного кисню до 8-10 % [154].

Важливе значення у зниженні інтенсивності ПОЛ та ендогенної інтоксикації при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини відводиться церулоплазмину – головному антиоксиданту сироватки крові [156,



157]. Він належить до білків “гострої фази” і є одним з факторів природного захисту. Практика показала, що препарат “Церулоплазмін” є ефективним для лікування тяжкохворих (септичні процеси, серцево-судинні та онкологічні захворювання) і надання медичної допомоги при екстремальних станах. “Церулоплазмін” зменшує інтоксикацію, підтримує роботу серця, кровотворної та імунної систем. Показанням для нього є період передопераційної підготовки ослаблених хворих з анемією, інтоксикацією, в ранньому післяопераційному періоді у хворих з масивною крововтратою, при гнійно-септичних ускладненнях [158].

На моделі гострої непрохідності ободової кишки та у хворих на обструктивний рак ободової кишки вивчали зв'язок між показниками ендогенної інтоксикації, ПОЛ, змінами у структурі печінки та ендогенного церулоплазміну [159]. На тлі досліджуваних патологічних процесів відзначали зростання рівня ендогенної інтоксикації, продуктів ПОЛ і зниження вмісту церулоплазміну, а також глибокі морфологічні та ультраструктурні зміни в печінці. Хірургічне лікування хворих з обструктивним раком ободової кишки призводило до поглиблення виявлених порушень в перші 3 доби після відновлення прохідності; до кінця лікування жоден з показників не досягав вихідного рівня. Призначення екзогенного церулоплазміну у післяопераційному періоді сприяло активації регенераторних процесів у гепатоцитах, нормалізації показників ендогенної інтоксикації, ПОЛ, рівня ендогенного церулоплазміну в сироватці крові, зниженню післяопераційної летальності.

У ряді робіт висвітлені антиоксидантні [159-162] та імуномодулюючі [163-166] властивості церулоплазміну, його ефективність у комплексній корекції інфекційно-запальних процесів [167-171].

Підтвердженням ролі системної запальної реакції, порушення мікроциркуляції, ПОЛ, імунної недостатності та ендогенної інтоксикації як ключових патогенетичних чинників розвитку перитоніту і абдомінального сепсису стали дослідження [172]. На тлі експериментального перитоніту автори одержали виражений корегувальний ефект від комбінованого застосування імунофану, диклофенаку і пентоксифіліну. Імунофан забезпечує потужний

антиоксидантний ефект, за рахунок чого знижується цитоліз та рівень ендогенної інтоксикації, в подальшому стимулює реакції фагоцитозу, нормалізує клітинну та гуморальні ланки імунітету [173]. Пентоксифілін – засіб, який покращує мікроциркуляцію. Його механізм дії зумовлений пригніченням фосфодіестерази і накопиченням циклічної аденозин-монофосфорної кислоти зі зниженням концентрації внутрішньоклітинного кальцію у гладеньких м'язах судин. Він гальмує агрегацію тромбоцитів і еритроцитів, підвищує їх еластичність, знижує рівень фібриногену в плазмі і посилює фібриноліз, знижуючи в'язкість крові і покращуючи її реологічні властивості [174]. Диклофенак, як нестероїдний протизапальний препарат, інгібує синтез простагландинів на рівні циклооксигенази-1, пригнічує синтез лейкотрієнів, володіє антибрадикініною активністю, сприяє стабілізації лізосомальних мембран [175]. Більш виражений позитивний ефект на тлі експериментального перитоніту порівняно з диклофенаком відмічався після застосування нового протизапального препарату – ксантинового похідного бутаксану [176].

У проявах системної запальної реакції значне місце відводиться стану вегетативної нервової системи [177]. В експериментах було показано, що блокада m- і n-холінорецепторів пригнічувала накопичення і функціональну активність нейтрофілів і моноцитів у вогнищі запалення, стимулювала гемопоез і лейкоцитоз. Блокада  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецепторів посилювала акумуляцію і активацію лейкоцитів у вогнищі, вихід міелокаріоцитів у кров і лейкоцитоз. Автори вважають, що реакції вегетативної нервової системи при запаленні реалізуються шляхом модуляції реакцій системи крові за участю нейротрансмітерів. Припускається, що крім медіації відповідно про- і протизапальних судинно-ексудативних явищ, відділи вегетативної нервової системи модулюють відповідні клітинні ефекти, беручи участь в регуляції всіх запальних феноменів.

На тлі експериментального перитоніту відмічається порушення кислотно-лужної рівноваги та електролітного балансу [178]. Так, через 3 год. після моделювання перитоніту спостерігалось майже у двічі зростання концентрації іонів калію з подальшим зниженням понад норму. У 80 % дослідних тварин через 24 год. наставала стійка гіпохлоремія. Вже через 3 год. від початку експерименту

відмічалися дихальний алкалоз і метаболічний ацидоз, наявність яких автори пояснюють зниженням кількості вуглекислого газу у крові, наростанням інтоксикації та гіпервентиляції легень. Через 6 год. виникав дихальний і метаболічний ацидоз тяжкого ступеня, який зберігався до кінця експерименту, що характеризує клініку розповсюдженого гнійного перитоніту.

У реактивну фазу експериментального перитоніту відмічаються відхилення у ліпідтранспортній системі ендоплазматичного ретикулулу гепатоцитів. Збільшується доставка фосфоліпідів до мітохондрій печінки для забезпечення їх функціональної активності, зростає включення насичених жирних кислот у фосфоліпідів, що збільшує продукцію ендогенних поліненасичених жирних кислот, а також активізує цитохром P450 і посилює детоксикацію ксенобіотиків. Виявлені ознаки збільшення доставки дигомо- $\gamma$ -ліноленової кислоти і зниження доставки арахідонової кислоти, що може бути одним із факторів контролю запального процесу через продукцію простаноїдів, які синтезуються із дигомо- $\gamma$ -ліноленової кислоти і володіють меншою прозапальною активністю, ніж простаноїди, які утворюються з арахідонової кислоти [179].

Таким чином, у патогенезі розповсюдженого перитоніту провідне місце займають:

- розвиток системної запальної реакції, пусковими моментами якої є морфофункціональні зміни внутрішньоорганного гемомікроциркуляторного русла;
- викид у циркуляторне русло цитокінів та інших медіаторів запалення;
- активація ПОЛ і ендогенного протеолізу, виснаження антиоксидантного захисту;
- ентеральна недостатність (парез і порушення усіх функцій кишки);
- транслокація флори кишок із розвитком портальної і системної бактеріємії, інфікування ексудату черевної порожнини;
- порушення імунологічної резистентності, стимулювання апоптозу імунокомпетентних клітин, “ухиляння” мікроорганізмів від “імуного” нагляду, виснаження резервних можливостей імуноної системи;
- наростання ендогенної інтоксикації;
- поліорганна недостатність.

Зважаючи на вищевикладене, стають очевидними шляхи і перспективи пошуку ефективніших методів лікування хворих на гострий перитоніт. По-перше – це пошуки шляхів дії на джерело інфекції; по-друге – на усунення токсинів з внутрішнього середовища; по-третє – на обмеження проявів системної запальної реакції; по-четверте: на нормалізацію тканинного метаболізму і відновлення структурно-функціональної організації внутрішніх органів шляхом дії на біотехнологію внутріклітинних процесів.

Відзначаючи сучасні досягнення в плані реалізації перших двох напрямів даної проблеми, необхідно визнати цілком очевидні успіхи в лікуванні хворих на гострий перитоніт, які стали можливими завдяки впровадженню в практику охорони здоров'я гемо- і лімфосорбції, трансфузійної терапії, перитонеального діалізу, нових антибактеріальних засобів, ультразвуку, ксено- гепаринотерапії та ін. Разом з тим вимагає подальшого вдосконалення патогенетична терапія і обґрунтована корекція системної запальної реакції та порушення внутрішньоклітинних біотехнологічних процесів органів і систем хворих на гострий перитоніт.

## **1.2. Сучасні напрямки імуномодулювальної терапії в комплексній корекції гнійно-септичних захворювань органів черевної порожнини**

Використання засобів імуномодулюючої терапії є характерною рисою сучасної медицини. Спектр лікарських засобів, які володіють імунотропною активністю, достатньо широкий і різноманітний, проте в даний час у клінічній практиці все більшого поширення набувають рекомбінантні (генно-інженерні) препарати, які відтворюють основні властивості природних (ендогенних) цитокінів [181, 182]. Структура, біологічна активність і механізми дії більшості з них досить повно вивчені, що дозволяє отримувати їх рекомбінантні аналоги методами сучасної біотехнології в достатніх для клінічного використання кількостях і цілеспрямовано здійснювати імунокорекцію [183].

Цитокіни, до яких відносяться інтерлейкіни, інтерферони, колонієстимулюючі чинники і хемокіни, є сигнальними поліпептидними молекулами імунної системи. На сучасному етапі розвитку фармакології,

цитокинам, як лікарським препаратам, відводиться особлива роль, оскільки вони, заповнюючи дефіцит ендогенних регуляторних і ефекторних молекул імунної системи, володіють замісними й універсальними індуктивними ефектами. Це особливо важливо в умовах тяжкої і хронічної імуносупресії, коли застосування традиційних імуномодулюючих засобів або індукторів синтезу цитокинів є безперспективним внаслідок виснаження компенсаторних можливостей імунної системи. Важливою перевагою цитокинових препаратів є їх багатофакторна імуотропна активність, яка не вимагає для своєї реалізації значного часу [ 182 ]. Більшість з них не мають протипоказань для використання, що дозволяє застосовувати їх у дозах, що значно перевищують фізіологічні. При цьому активування цільових клітин-ефекторів відбувається навіть в умовах стійких імунодефіцитних станів, що особливо актуально при тяжкій інфекційній патології [184-187].

Одним з найбільш вивчених і відомих аутокринних і паракринних модуляторів різних біологічних реакцій є інтерлейкін-2, який був вперше виділений і частково охарактеризований Morgan і співавторами ще в 1976 році [188].

Природний інтерлейкін-2 людини є одноланцюговим глікопротеїном з молекулярною масою від 15000 до 18000 Дальтон [189]. У людини інтерлейкін-2 є продуктом гена, розташованого в 4-ій хромосомі. Інтерлейкін-2 людини синтезується як попередник з 153 амінокислотних залишків, де перші 20 амінокислот є секреторною сигнальною послідовністю. Попередник інтерлейкіну-2 перетворюється на зрілий білок, який має первинну структуру з 133 амінокислотних залишків і молекулярну масу 15420 Дальтон [188, 190-192]. У поліпептидному ланцюзі інтерлейкіну-2 є три цистеїнових залишки в положеннях 58, 105 і 125 (Cys58, Cys105, Cys125 відповідно), унаслідок чого він здатний до утворення різних внутрішньо - і міжмолекулярних дисульфідних зв'язків.

Інтерлейкін-2 в організмі людини продукується, в основному, Т-хелперами, стимульованими антигенами або лектинами в присутності інтерлейкіну-1 або інтерлейкіну-6. Існують дані про можливість утворення інтерлейкіну-2 природними лімфоцитами-кіллерами [193].

Спектр дії інтерлейкіну-2 в організмі людини дуже різноманітний [189]: він

є потужним активатором проліферації і диференціювання Т- лімфоцитів, бере активну участь в регуляції їх попередників і пулу стовбурових клітин [194]; зменшує рівень спонтанного апоптозу Т-хелперних лімфоцитів; індукує цитолітичну активність Т-лімфоцитів і лімфоцитів-кілерів, які є основною популяцією клітин, що здійснюють протипухлинний захист організму [195, 196, 197]; стимулює клональну проліферацію В-лімфоцитів і збільшує синтез плазматичними клітинами імуноглобулінів всіх типів; індукує розвиток каскаду імунологічних реакцій, які супроводжуються підвищенням рівня в крові інших цитокінів: інтерлейкінів-3, -4, -5, -6, -8, -12, інтерферону- $\gamma$ , фактора некрозу пухлин. Всі вони стосовно до інтерлейкіну-2 можуть володіти як синергічними, так і пригнічувальними ефектами [180, 181].

Інтерлейкін-2 збільшує фагоцитарну активність мононуклеарних фагоцитів, здійснює стимулювальний вплив на функцію залоз внутрішньої секреції: після застосування даного цитокіну у крові людини підвищується концентрація адренкортикотропного гормону і кортизолу і відбувається зниження рівнів мелатоніну і тестостерону. Інтерлейкін-2 підвищує рівень неоптерину (специфічного маркера активації макрофагів) та інсуліноподібного ростового чинника-1. Прямі ефекти інтерлейкіну-2 обумовлені взаємодією цитокіну із спеціалізованими рецепторами, які у великих кількостях експресовані на активованих Т-клітинах, а також на лімфоцитах-кілерах [198-200].

Основною функцією інтерлейкіну-2 в організмі є забезпечення клітинною складовою адаптивного імунітету. Інтерлейкін-2 самостійно (без попередньої стимулюючої антигенної дії) викликає активацію Т-лімфоцитів і лімфоцитів-кілерів [ 199, 200].

Основний ефект інтерлейкіну-2 стосовно Т-лімфоцитів полягає в індукції проліферації. Він є ключовим чинником проліферації всіх Т-клітин. Вибірково активізує диференціювання Th1 субпопуляції Т-хелперів. Описана безпосередня дія інтерлейкіну-2 і на антигенпрезентувальні клітини і клітини, які здійснюють пресинг антигенів у різних тканинах. При цьому активація мононуклеарних фагоцитів супроводжується зростанням інтенсивності респіраторного вибуху, утворенням токсичних для антигенів похідних активованого кисню і оптимізацією процесів переробки і презентації антигенів [191, 199, 200, 201].

Нарешті інтерлейкін-2 підсилює процес утворення еозинофілів і тромбоцитів, одночасно пригнічуючи еритроїдний і міелоїдний ростки кровотворення.

Інтегральним результатом дії на названі типи кліток є формування адекватної імунореактивності в умовах специфічної активації. Саме тому інтерлейкін-2 можна вважати одним з ключових компонентів імунної системи при її роботі в схемах адаптивного імунітету [198, 199].

Розглянутий спектр біологічних ефектів інтерлейкіну-2 пояснює, чому рекомбінантні препарати цього цитокіну привертають підвищену увагу фахівців як потенційні засоби імунотерапії вторинної імунної недостатності [202-206].

Повним структурним і функціональним аналогом ендogenous інтерлейкіну-2 є “Ронколейкін”, багатогранна біологічна активність якого дозволяє не тільки коригувати імунну недостатність, але і оптимізувати функціонування всієї системи імунореактивності при її адаптації до дій специфічних і неспецифічних активаторів [207-209]. “Ронколейкін” сприяє прояву функціональної активності субпопуляції Т-хелперних клітин, які активно продукують інтерферон- $\gamma$ , перешкоджає розвитку толерантності до антигенів.

Активна субстанція “Ронколейкіну” – одноланцюговий поліпептид з 133 амінокислот з молекулярною масою  $(15,3 \pm 0,2)$  кілоДальтон. Він є повним структурним аналогом пептидного компонента інтерлейкіну-2 людини і від ендogenous цитокіну відрізняється тільки відсутністю полісахаридного фрагмента.

Отже, препарат “Ронколейкін” є одним з кращих лікарських засобів, які використовуються при проведенні цитокінотерапії. Він володіє імункоригувальною дією, спрямованою на посилення захисту організму проти бактерій, вірусів, грибів і протипухлинного імунітету [205].

Багаторічний досвід застосування “Ронколейкіну” у схемах лікування сепсису, гнійно-запальних захворювань [202, 203, 206, 210, 211, 212], інфекційної патології [189, 204, 212, 213, 214, 215] свідчить про його ефективність і безпеку. Побічних явищ при використанні “Ронколейкіну” в дозах, що рекомендуються, не зареєстровано [206]. Досвід застосування препарату свідчить про хорошу його переносимість і відсутність токсичності. Іноді наголошується короткочасний грипоподібний синдром, який свідчить про процес активації імунної системи і не

вимагає додаткового лікування.

Отже, основна мета використання “Ронколейкіну” як медичного препарату – заповнення дефіциту в організмі ендogenous інтерлейкіну-2 як компоненту системи поліпептидних міжклітинних біорегуляторів і відтворення біологічної активності цього важливого цитокіну. При патологічних станах (різні соматичні захворювання, інфекційні і пухлинні процеси) робота цитокінової мережі порушується. Виникають функціональний і структурно-морфологічний дисбаланс як в системі цитокінової регуляції, так і в компонентах всієї системи імунореактивності, які можуть виявлятися зменшенням кількості імункомпетентних клітин, їх функціональною неспроможністю (анергією), підвищеною або пониженою продукцією ефекторних і регуляторних молекул, а також аномальною експресією молекул клітинної адгезії [201, 211, 216, 217].

Як імунокоректор, “Ронколейкін” є універсальним препаратом, оскільки його дія не залежить від природи чинника, що індукував імунну дисфункцію. Як засіб імунотулювальної терапії, “Ронколейкін” використовують для:

- стимуляції систем імунореактивності;
- корекції дисбалансу різних ланок імунореактивності;
- компенсації порушень імунітету, обумовлених функціональною недостатністю систем розпізнавання антигенів, зниженням фагоцитарної активності клітин і дефектами процесів переробки і презентації антигенів;
- недостатньою функціональною активністю цитотоксичних ефекторних клітин;
- профілактики розвитку і поглиблення синдрому імунної недостатності.

“Ронколейкін” може застосовуватися при різних проявах вторинної імунної недостатності. Препарат найбільш активний при декомпенсованих формах вторинної імунної недостатності, які супроводжуються дисфункціями клітинного імунітету. В цьому випадку “Ронколейкін” є препаратом вибору, оскільки здатний при курсовому застосуванні забезпечити відновлення Т-системи імунної відповіді та сприяти формуванню за рахунок додаткових індуктивних ефектів різноманітних асоціативних зв'язків з клітками природної резистентності [201, 211].

Основними показаннями до призначення “Ронколейкіну” є [201, 206, 211]: наявність симптомокомплексів інфекційного і/або атипового синдромів, а також



їх поєднань; абсолютна лімфопенія і зниження CD3+ субпопуляції лімфоцитів в периферичній крові, стійкий Т-клітинний дисбаланс субпопуляції, особливо, якщо понижена відносна кількість CD4+ лімфоцитів при збереженні здатності мононуклеарів експресувати CD25; зниження функціональної активності фагоцитуючих клітин.

Наявність названих вище клінічних симптомокомплексів у поєднанні з абсолютною лімфопенією є підставою для призначення “Ронколейкіну”. Інші лабораторні показники можуть використовуватися, якщо підтверджують взаємозв'язок спостережуваних клінічних проявів з дефіцитом продукції ендогенного інтерлейкіну-2. При нагоді проведення розширеної лабораторної оцінки функціональної спроможності клітинної ланки імунітету додатковою підставою для призначення “Ронколейкіну” є параметри імунного статусу, які однозначно свідчать про виражені зміни клітинної ланки імунітету, обумовлені дефіцитом ендогенного інтерлейкіну-2: зниження спонтанної і індукованої проліферації мононуклеарів крові в тесті бласттрансформації *in vitro*; збільшення рівня спонтанного і активаційного апоптозу мононуклеарів і нейтрофілів периферичної крові; зменшення відносного вмісту в периферичній крові мононуклеарів, експресуючих HLA-DR при супутній абсолютній лімфопенії.

В даний час накопичений значний досвід ефективного застосування препарату в комплексних схемах лікування захворювань різної етіології: гнійно-запальних, інфекційних і онкологічних захворювань, причому “Ронколейкін” є одним з небагатьох імунокоректорів, для яких ефективність використання продемонстрована відносно клінічних критеріїв перебігу патологічного процесу і впливу лікування на його результат.

“Ронколейкін” добре поєднується з антибіотиками, засобами детоксикаційної терапії, введенням імуноглобулінів й інших вживаних для лікування сепсису медикаментозних засобів. При необхідності проведення плазмаферезу і гемосорбції препарат слід вводити після цих процедур.

“Ронколейкін” знайшов широке застосування і в умовах розлитого перитоніту. У хворих з токсико-септичним шоком і тотальним імунодефіцитом, обумовленим розлитим гнійним перитонітом, оперативне втручання, антибіотикотерапія, комплексне реанімаційне забезпечення,

форсований діурез, ентеросорбція із застосування імуноактивних препаратів, які вибірково блокують інтерлейкін-1 і фактор некрозу пухлин із замісною терапією “Ронколейкіном” дозволило знизити летальність з 60,7 до 41,3 % [91].

За даними [218], імуносупресивні реакції різного походження проявляються у третини хворих вже на ранніх стадіях гнійно-септичної патології, а імуносупресія хворих з хірургічним сепсисом виникає у 70 % хворих на перитоніт. В цих умовах, вважають автори, імунотерапія банальними імунокоректорами даремна. В той же час адекватна імунотерапія “Ронколейкіном” у складі комплексного лікування, яка проводиться перед об’ємними і травматичними хірургічними операціями в ранньому постшоковому періоді дозволяє вдвоє знизити ризик виникнення вісцеральних запально-інфекційних ускладнень і в п’ять разів – хірургічний сепсис. Летальність на тлі застосування “Ронколейкіну” зменшується на 15-35 %. Крім цього, його застосування попереджує виникнення імунодепресії у віддалені терміни після операції.

У роботі [219] відмічається, що у хворих з перитонітом порушення імунорегуляторних механізмів виражається у розвитку інтерлейкінзалежного імунодефіциту. Проведені авторами експерименти показали, що застосування “Ронколейкіну” через 12 год після введення мишам внутрішньоочеревинно мікробного завису, який вміщував чисту культуру *S. aureus*, стимулює синтез інтерферону- $\gamma$ , посилює фагоцитарну активність і бактерицидні функції нейтрофілів, що може визначати розвиток, перебіг і наслідки запалення.

Застосування “Ронколейкіну” в комплексній терапії хворих на перитоніт різного генезу шляхом ендолімфатичного введення (500 тис. од. – 1 раз на 2-3 доби) дозволило протягом тижня після операції добитися зростання швидкості міграції моноцитів і гранулоцитів у 1,6-1,8 раза, загальної кількості Т-лімфоцитів у 2,1 раза, В-лімфоцитів – у 1,4 раза, концентрації імуноглобулінів – у 3,1 раза. При цьому показники імунітету у всіх хворих ставали нормальними, а в ряді випадків – перевищували норму [231].

У хворих на перитоніт застосування “Ронколейкіну” достовірно знижує

ступінь тяжкості хворих за шкалою APACHE, кількість ускладнень у найближчому післяопераційному періоді, рівень летальності, скорочує терміни госпіталізації. Схема застосування: два введення по 0,25-0,5 мг через 48 годин [220].

Аналогічні позитивні результати застосування “Ронколейкіну” на тлі перитоніту одержані й іншими авторами [221-230 та ін.]. Як наслідок, “Ронколейкін” увійшов у Протоколи інтенсивної терапії хворих на перитоніт, рекомендовані XI з’їздом федерації анестезіологів і реаніматологів Російської Федерації [232]. На тлі абдомінального сепсису (протокол II рівня) рекомендується проведення активної імуноорієнтованої терапії рекомбінантним дріжджовим інтерлейкіном-2 (“Ронколейкін”). Показаннями для призначення цього препарату є зниження абсолютної кількості лімфоцитів менше  $1,4 \times 10^9$  л і/або відносної кількості лімфоцитів менше 14 %. Цитокіноterapia включає від одного до трьох курсів по дві внутрішньовенні інфузії рекомбінантного дріжджового інтерлейкіну-2 в дозі 0,5 мг (інтервал між інфузіями 24 год) з інтервалом не менше 48 год між курсами. Необхідність проведення другого і третього курсів інфузії препарату визначається вираженістю лімфопенії.

У хворих з тяжкою поєднаною травмою живота застосування “Ронколейкіну” у складі комплексної програми лікування перитоніту сприяло як нормалізації імунологічних показників, так і покращенню клінічних результатів лікування, які полягали у зменшенні частоти розвитку пневмоній з 46,6 до 28,9 %, сепсису – з 14,4 до 6,1 %, летальності – з 36,8 до 23,5 %, ліжко-дня – на 7,5 дня і термінів перебування у відділенні інтенсивної терапії – на 3 дні порівняно із застосуванням “традиційного” лікування [233-238].

Таким чином, немає сумніву у тому, що “Ронколейкін” є обов’язковим компонентом комплексної терапії перитоніту у токсичну фазу на тлі діагностовано імуносупресії.

### **1.3. Роль мікрофлори в патогенезі гострого абдомінального сепсису**

Перші систематичні дослідження аеробної і анаеробної мікрофлори при гнійно-септичних захворюваннях у хірургії представлені в фундаментальних роботах багатьох вітчизняних і зарубіжних авторів [241-243]. У них наведено детальний аналіз світової літератури і дана оцінка ролі мікробного фактора у розвитку інфекційного процесу. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що для виникнення інфекційного процесу в рані чи інших вогнищах запалення необхідно щоб загальна кількість мікробних популяцій в 1 г тканини переважала “критичний рівень” –  $10^5$ - $10^6$  бактерій [244, 245].

Багатьма хірургами і мікробіологами виявлена загальна тенденція в клініках майже всіх країн: під великим селективним тиском на мікроорганізми з боку антибіотиків та інших хіміотерапевтичних препаратів відбулися значні зміни в етіологічній структурі збудників гнійно-септичних процесів [242, 243, 246].

Отже, для раціонального вибору стратегії і тактики лікування тих чи інших хірургічних інфекцій важливо досліджувати мікробний пейзаж, тобто види збудників, і визначати їх чутливість до антибіотиків.

Серед грампозитивної аеробної мікрофлори хірурги надають основне значення стафіло- і стрептококам, а серед грамнегативної – численним ентеробактеріям. Анаеробні мікроорганізми найчастіше представлені клостридіями, пропіонбактеріями, пептококами і бактероїдами [242, 243, 246, 247, 248].

У дослідях з міченими штамами *E.coli* було встановлено [249], що ці бактерії можуть проникати в черевну порожнину з товстої кишки у 67 % тварин. Експериментальні дослідження також довели, що мікроорганізми потрапляють у черевну порожнину не тільки з кишок, а й гематогенним та лімфогенним шляхом [249]. Крім проникнення бактерій, важливу роль у виникненні ускладнень гострого абдомінального сепсису відіграє всмоктування і дія бактеріальних токсинів. Такий ендотоксикоз спостерігається у 50 % хворих [249].

Впродовж останніх 40-50 років характер мікрофлори при гострому абдомінальному сепсисі, а також при інших гнійно-септичних процесах зазнав дуже великих змін. Якщо раніше при вказаних захворюваннях основними

збудниками були грампозитивні бактерії (стафілококи, стрептококи, пневмококи, мікрококи), то після впровадження в клінічну практику антибіотиків на перший план вийшла грамнегативна мікрофлора (ешірихії, протей, ентеробактер, цитробактер, псевдомонади та ін.). Впровадження нових антибіотиків широкого спектру дії привело до все частішого виділення від хворих анаеробних мікроорганізмів. Як підкреслюють деякі автори [250], найближчим часом слід очікувати збільшення ролі грибів і вірусів.

За даними інших авторів [251] серед виділених бактерій із черевної порожнини біля 60 % складають грамнегативні, 20-30 % – грампозитивні аеробні мікроорганізми і 10-15 % відносяться до анаеробів. Найчастішими збудниками гнійного процесу є *E. coli* (30 %), види *Klebsiella* (10- 20 %), *Proteus*, *Pseudomonas* і *Enterobacter* (по 5-10 % ). З такою ж частотою (до 10 %) зустрічаються стафілококи і стрептококи. Серед різних видів грибів переважають *Candida albicans* (10-15 %).

Стосовно частоти виявлення мономікробної чи полімікробної флори дані різних дослідників суперечливі. Одні з них [250, 252, 253] з вогнищ некрозу частіше виділяли мікробні асоціації, інші [253] знаходили типові монокультури. Наявність полімікробної інфекції створює несприятливі умови для виживання хворих [250].

Отже, характер мікрофлори, що виділяють від хворих на гострий абдомінальний сепсис, свідчить про її кишкове походження.

У вітчизняній і зарубіжній літературі останніх років [252, 254, 255] широко обговорюється механізм проникнення у внутрішні органи патогенних і умовно-патогенних бактерій з кишок шляхом транслокації. При ряді тяжких захворювань мікроорганізми, які вегетують у тонкій і товстій кишках, можуть проникати в лімфатичні вузли, кров, підшлункову залозу та інші внутрішні органи, що створює можливість для розвитку інфекції. Цей феномен назвали бактеріальною транслокацією. Вона є важливим механізмом у розвитку сепсису і поліорганної недостатності [255].

Останнім часом отримані дані про трансперитонеальну міграцію кишкових бактерій, яка існує незалежно від лімфогенного і гематогенного шляхів її

розповсюдження. Мікроорганізми транспортуються з кишок всередині перитонеальних макрофагів. Бактеріальна транслокація при гострому абдомінальному сепсисі активується при запаленні, дисбактеріозі, порушенні моторики кишок, збільшенні проникності його слизової тощо.

Відмічені вище закономірності частоти стрічання та видового складу мікрофлори спостерігаються і при тяжких гнійно-септичних інфекціях, таких як абсцес, флегмона, перитоніт, паранефрит тощо. Збудниками цих процесів можуть бути як аеробні, так і анаеробні мікроорганізми. За даними багатьох авторів [256-258] основними клінічними штамами, що висівали від таких хворих були псевдомонади, еширихії, клебсієли, протей, ентеробактер, цитробактер, стафілококи, стрептококи, ентерококи. З анаеробних бактерій найчастіше зустрічались бактероїди, пептококи, пептострептококи та деякі види клостридій [259-262]. Основними джерелами, звідки проникали бактерії у запальні вогнища були тонка і товста кишки та жовчні шляхи [255, 256, 263], значно рідше слизові оболонки і шкіра [264-266].

При тяжких формах гнійно-септичних інфекцій частіше висівали від 2 до 5 видів бактерій, як аеробних так і анаеробних [250, 252, 253]. Проведення мікробіологічного аналізу повинно включати не тільки виділення та визначення видів, а й дослідження їх чутливості до антибіотиків.

Цілеспрямована антибактеріальна терапія гострого абдомінального сепсису можлива лише після верифікації збудників та визначення їх чутливості до антибіотиків. Якщо досліджувати чутливість всієї мікрофлори *ad mass*, ще до виділення чистих культур, то застосувати відповідні антибіотики можна вже через 18-20 годин. Вибір раціональних препаратів проти окремих збудників можливий лише на 4-5 день від початку аналізу [249, 250, 258].

Проте досить часто вже з перших годин захворювання необхідно проводити емпіричну антибіотикотерапію [256, 264, 266]. За даними спеціального моніторингу у 20 європейських країнах антибіотики за своєю активністю відносно грампозитивних і грамнегативних бактерій займають такий ряд: цефтазидим > цефотаксим > цефтріаксон > піперацилін > ципрофлоксацин > метронідазол > імепенем. Поєднання імепенему з цилостатином в одному

препараті (тіенам) робить його антибіотиком вибору для емпіричної антибактеріальної терапії антибіотикотерапію [251, 266].

Після виділення збудника та ідентифікації виділених збудників і визначення їх чутливості до антибіотиків доцільно застосовувати препарати вузького спектру з максимальною активністю до конкретного виду бактерій. При виділенні мікробних асоціацій слід проводити терапію антибіотиками широкого спектру дії – карбапенемами, цефалоспоринами, фторхінолонами [251, 267].

### Резюме

На основі аналізу літератури можна констатувати, що основні етапи перебігу і патогенетичні механізми розвитку гострого абдомінального сепсису вивчені недостатньо. На сьогодні намічені певні механізми розвитку цього патологічного процесу, які полягають у первинних морфо-функціональних змінах внутрішньоорганного гемомікроциркуляторного русла ураженого органа черевної порожнини, викиді у циркуляторне русло цитокінів та інших медіаторів запалення, активації ПОЛ і ендогенного протеолізу, виснаженні антиоксидантного захисту, розвитку ентеральної недостатності, транслокації флори кишок із розвитком порталльної і системної бактеріємії, інфікуванні ексудату черевної порожнини, порушенні імунологічної резистентності, стимулюванні апоптозу імунокомпетентних клітин, виснаженні резервних можливостей імунної системи, наростанні ендогенної інтоксикації і, як наслідок – розвитку поліорганної недостатності. Однак, дотепер невідомим залишається причина і механізми надмірності викиду медіаторів запалення у відповідь на локальне ураження органів черевної порожнини, які зумовлюють розвиток системної запальної реакції, що лежить в основі дисфункції органів і систем.

На сьогодні доведено, що в генезі гострого абдомінального сепсису дуже важливу роль відіграє мікробний фактор. За минулі 40-50 років відбулася суттєва зміна в етіологічній структурі збудників. Мікробіологічним чинником розвитку септичних станів часто виступають асоціації бактерій. Тепер серед них переважає грамнегативна мікрофлора, особливо представники різноманітних видів ентеробактерій, які досить часто поєднуються з анаеробною мікрофлорою та грибами. Цьому сприяє розвиток імуно-депресивного стану. Тому включення в

комплексну терапію цих нозологій імунокоригуючих препаратів видається перспективним.

Логічно припустити, що вплив саме на ранніх етапах розвитку запалення міг би призупинити каскад небезпечних патологічних відхилень. У цьому плані перспективним є застосування препаратів, які компенсують функціональний і структурно-морфологічний дисбаланс як в системі цитокінової регуляції, так і в компонентах всієї системи імунореактивності, що мають місце вже на ранніх етапах розвитку перитоніту. Таким препаратом, як свідчать дані літератури, є “Ронколейкін”, який стійко увійшов у перелік засобів комплексної терапії в токсичну фазу перитоніту як засіб заповнення дефіциту в організмі ендogenous інтерлейкіну-2 – важливого фактора системи поліпептидних міжклітинних біорегуляторів.

Таким чином, на основі опрацювання доступних джерел літератури перспективним видається вивчення впливу екзогенного інтерлейкіну-2 на перебіг гострого абдомінального сепсису, що стало предметом подальшого клінічного дослідження.



## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

За період з 2006 по 2010 рік обстежено 134 хворих з гострим абдомінальним сепсисом різного ступеня важкості віком від 18 до 85 років. Усі хворі були обстежені і проліковані на базі хірургічних відділень Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського. Обстежені пацієнти були розподілені на 3 групи: пацієнти з гострою абдомінальною патологією що супроводжувалася SIRS синдромом (гостра абдомінальна патологія ускладнена місцевим необмеженим та дифузним перитонітом) – 27 хворих (контрольна група), пацієнти з важким абдомінальним сепсисом ( гостра абдомінальна патологія ускладнена розлитим та тотальним перитонітом) яким не проводилася імунокорегуюча терапія – 52 хворих, та пацієнти з важким абдомінальним сепсисом ( гостра абдомінальна патологія ускладнена розлитим та тотальним перитонітом) яким проводилася імунокорегуюча терапія – 55 хворих.

Група обстежених хворих на гостру абдомінальну патологію, що супроводжувалася SIRS синдромом (контрольна група) склала 27 (20,1 %) хворих (табл. 2.1). Вік пацієнтів становив від 19 до 75 років, середній вік – (42,0±2,4) роки, жінок було 23, чоловіків – 4. Пацієнти з важким абдомінальним сепсисом (гостра абдомінальна патологія ускладнена розлитим та тотальним перитонітом) яким не проводилася імунокорегуюча терапія – 52 (38,8 %) хворих. Вік пацієнтів становив від 18 до 83 років, середній вік – (49,0±2,4) роки, жінок було 26, чоловіків – 26. Пацієнти з важким абдомінальним сепсисом (гостра абдомінальна патологія ускладнена розлитим та тотальним перитонітом) яким проводилася імунокорегуюча терапія – 55 (41,1 %) хворих. Вік пацієнтів становив від 20 до 85 років, середній вік – (48,0±2,4) роки, жінок було 22, чоловіків – 33.

Найчисельніша група – це хворі з перфоративною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки, останні спостерігались у 44 (32,8 %) обстежених. Перфоративна виразка 12 палої кишки мала місце у 28 пацієнтів, що склало 63,6 %, серед них у 21 хворих – розлитий перитоніт, 7 хворих - тотальний перитоніт.

Таблиця 2.1

**Розподіл хворих на гнійно-септичну патологію за захворюванням,  
віком, статтю у групах (n=134)**

Вид захворювання	Вік і стать пацієнтів з гнійно-септичною інфекцією														Всього
	До 20 років		21-30 років		31-40 років		41-50 років		51-60 років		61-70 років		70 років і старші		
	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	ч	ж	
перфоративна виразка	-/1/1	-	-/6/5	-/-/1	-/3/2	-	-/3/3	-/2/2	-/-/2	-	-/1/2	-/1/2	-/1/-	-/3/3	-/21/23
гострий холецистит	-	1/-/-	-	-/-/1	-	-	-	3/-/-	-/1/-	3/2/-	1/1/1	3/1/1	-/-/2	3/3/4	14/8/9
гострий апендицит	2/-/-	1/-/-	1/2/4	6/1/1	-/-/3	1/-/-	-/1/1	-/-/2	1/1/1	-/1/-	-	-	-	1/2/1	13/8/13
абсцес що вскрився в черевну порожнину	-	-	-/-/-	-/2/-	-/1/1	-/1/-	-	-	-/1/1	-/2/-	-/1/-	-/-/1	-	-/-/1	-/8/4
перфорація стінки кишки	-/1/-	-	-	-	-	-	-/1/2	-/1/-	-	-/-/1	-/1/-	-/1/1	-	-/2/2	-/7/6
	Всього 134														27/52/55

2/1/1 де перша цифра – кількість хворих в контрольній групі

друга цифра - кількість хворих у групі що не отримувала імунокорегуючу терапію

третя цифра – кількість хворих у групі що отримувала імунокорегуючу терапію.

Перфоративну виразку шлунка було діагностовано у 16 хворих, що склало 36,4 %. Серед них 13 хворих з розлитим перитонітом та 3 хворих з тотальним перитонітом.

Наступну групу обстежених, 31 (23,1 %), становили хворі на гострий холецистит. Серед них гострий холецистит ускладнений місцевим необмеженим перитонітом - 14 хворих, ускладнений розлитим перитонітом-15 хворих, тотальний перитоніт було діагностовано у 2 хворих.

Група хворих з гострим апендицитом склала 34 ( 25,4 %) пацієнта. З них з місцевим необмеженим перитонітом – 12 хворих, з дифузним перитонітом – 1 хворий, з розлитим перитонітом – 12 хворих та 9 хворих з тотальним перитонітом.

Абсцес, що розкрився у вільну черевну порожнину діагностовано у 12 хворих, що становить 9,0 %. Абсцес черевної порожнини спостерігався у 7 хворих (5,2 %), у 3 (2,2 %) хворих виявлено піддіафрагмальні абсцеси, у 1 (0,7 %) хворого абсцес малого тазу та 1 (0,7 %) пацієнт з абсцесом печінки.

Група хворих з перфорацією товстої, тонкої кишки склала – 13 (9,7 %) хворих. З них перфорація тонкої кишки мала місце у 6 (4,5 %) хворих, та перфорація товстої кишки у 7 (5,2 %) хворих.

У 27 (20,2 %) хворих основна патологія супроводжувалася розвитком SIRS синдрому (контрольна група), діагноз сепсис виставлено у 52 (38,8 %) хворих, важкий сепсис у 32 (23,9 %) хворих, септичний шок діагностовано у 16 (11,9 %) хворих, синдром поліорганної недостатності розвинувся у 7 (5,2 %) хворих.

У своїй роботі ми користувалися загальноприйнятою класифікацією перитоніту (Полянський, 2002 р. ). У всіх пацієнтів за етіологією перитоніт був вторинний як ускладнення гострої хірургічної патології органів черевної порожнини.

За стадіями розвитку у 36 хворих спостерігали реактивну стадію перитоніту, у 52 токсичну і у 12 пацієнтів спостерігали термінальну стадію перитоніту.

За характером ексудату переважав серозно-фібринозний та гнійний перитоніт. Усі хворі знаходилися у гострій стадії перитоніту.

За розповсюдженістю патологічного процесу у 27 хворих спостерігали

місцевий невідмежований перитоніт, у 49 – дифузний, у 35 – розлитий, та у 12 пацієнтів мав місце тотальний перитоніт.

Клінічно перебіг перитоніту чітко залежав від його виду, форми, стадії та поширеності.

Перша, реактивна стадія перитоніту була яскраво виражена у хворих із перфоративної виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки. У таких хворих чітко прослідковувалась симптоматика тріади Мондора. При об'єктивному обстеженні виявляли блідість шкірних покривів, тахікардію до 11 - ударів за хвилину, інколи брадикардію («вагусний пульс»), прискорене та поверхневе дихання. Живіт втягнутий, часто із поперечною шкірною складкою над пупком, без участі в акті дихання. При поверхневій пальпації відмічали розлиту болючість по всьому животі, дошкоподібне напруження м'язів, що обумовлювало неможливість глибокої пальпації. В даній стадії перитоніту класичними були позитивні симптоми Щоткіна-Блюмберга, Роздольського, Воскресенського. У більшості пацієнтів зникала печінкова тупість. Перистальтика, як правило, не вислуховувалася.

У випадках перитоніту, як наслідку прогресуючої гострої хірургічної патології органів черевної порожнини (холецистит, апендицит), перша стадія була слабо виражена, біль наростав і розповсюджувався поступово. Переважали локальні клінічні симптоми притаманні конкретній патології, а перитоніт розвивався при появі її ускладнених форм.

Слід зазначити, що особливо бурхливо перебігав перитоніт при прориві абсцесу у вільну черевну порожнину. На фоні місцевої маловираженої клінічної симптоматики “як грім з ясного неба” виникав різкий біль в животі і клініка шоку із різким переходом із реактивної фази до токсичної стадії перитоніту.

Основними симптомами другої (токсичної) стадії перитоніту були ознаки інтоксикації. Хворі відмічали зменшення відчуття болю, з'являлася блювота. Хворі скаржилися на невідходження газів, здуття живота. У таких пацієнтів виникала ейфорія, риси обличчя загострювалися. Клінічно відмічали тахікардію, часте дихання, акроціаноз, зниження артеріального тиску, здуття живота.

Пальпаторно напруження м'язів передньої черевної стінки були менш вираженими ніж у першій стадії, позитивними були симптоми подразнення очеревини з одночасною появою ознак кишкової непрохідності. Головною

особливістю цієї стадії перитоніту було те що його симптоматика була відірвана від своєї первинної локалізації і в даному випадку уже вся черевна порожнина, або значна її частина була ніби вогнищем деструкції. З цієї причини у 14 наших хворих діагноз до операції звучав як розлитий перитоніт неясної етіології.

На межі токсичної і термінальної стадії перитоніту ми спостерігали 3 хворих. Характерним для цієї стадії перитоніту було те що на фоні поглиблення синдрому ендотоксикозу спостерігались ознаки поліорганної недостатності.

## 2.2. Методи дослідження хворих

Алгоритм діагностичного пошуку включав у себе загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження:

Загальноклінічні (детально зібраний анамнез, клінічне обстеження хворого).

Лабораторні

А) загальноклінічні: аналіз крові (лейкоцитоз, зсув лейкоформули вліво, токсична зернистість моноцитів, лімфоцитоз, лімфопенія, анемія); аналіз сечі (протеїнурія, циліндрурія).

Б) біохімічні: гіпо і диспротеїнемія, підвищення рівня залишкового азоту, креатиніну, патологічні зміни водно-електролітного балансу, порушення білковоутворювальної, глікогенутворювальної, детоксикаційної функції печінки.

В) зменшення ОЦК, згущення крові, зміни гематокриту, гіперкоагуляція.

3. Рентгенологічні обстеження:

А) пневмоперитонеум, Б) пневматоз кишечника, чаші Клойбера.

4. Ультразвукове сканування проводилось з допомогою УЗД апарата Liogio 200 PRO Series фірми General Electronic Co.

5. В окремих випадках проводили компютерне томографічне обстеження (томограф Asteion VP виробництва TOSHIBA MEDICAL SYSTEMS\_2008 рік).

6. У важких диференціальнодіагностичних випадках проводили лапароцентез.

Загальна оцінка стану хворих при поступленні та в процесі лікування проводилася за допомогою модифікованої шкали SAPS (табл. 2.3).

## Система SAPS

Показники	Число балів									
	4	3	2	1	0	1	2	3	4	
Вік, роки					<45	46-55	56-65	66-75	>75	
ЧСС хв <sup>-1</sup> .	≥180	140- 179	110- 139		70- 109		55-69	40-54	<40	
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.	≥190		150- 189		80- 149		55-79		<55	
Температура, °C	≥41	39,0- 40,9		38,5- 38,9	36,0- 38,4	34,0- 35,9	32,0- 33,9	30,0- 31,9	<30	
Частота дихальних рухів/хв	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6	
Штучна вентиляція								+		
Кількість сечі, л/д.			>5,0	3,50- 4,99	0,70- 3,49		0,50- 0,69	0,20- 0,49	<0,2	
Сечовина крові, ммоль/л	≥55,0	36,0- 54,9	29,0- 35,9	7,5- 28,9	3,5- 7,4	<3,5				
Гематокрит, %	≥60,0		50,0- 59,9	46,0- 49,9	30,0- 45,9		20,0- 29,9		<20,0	
Кількість лейкоцитів, *10 <sup>9</sup> ·л <sup>-1</sup>	≥40		20,0- 39,9	15,0- 19,9	3,0- 14,9		1,0- 2,9		<1	
Глюкоза крові, ммоль·л <sup>-1</sup>	≥44,5	27,8- 44,4		14,0- 27,7	3,9- 13,9		2,8- 3,8	1,6- 2,7	<1,6	
Калій крові, ммоль·л <sup>-1</sup>	≥7,0	6,0- 6,9		5,5- 5,9	3,5- 5,4	3,0- 3,4	2,5- 2,9		<2,5	
Натрій крові, ммоль·л <sup>-1</sup>	≥180	161- 179	156- 160	151- 155	130- 150		120- 129	110- 119	<11,0	
Шкала Глазго					13-15	10-12	7-9	4-6	3	

Окрім вищезгаданих обстежень у хворих на гострий абдомінальний сепсис досліджували рівні основних про- та протизапальних цитокінів, показники клітинного і гуморального імунітету, рівень ендогенної інтоксикації. У проведених дослідженнях визначали в динаміці рівні цитокінів - ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-10, TNF- $\alpha$ . Визначення проводилися за допомогою імуноферментного методу з використанням тест систем вітчизняного виробництва ТОВ “Укрмедсервіс” м. Донецьк.

При дослідженні показників клітинного і гуморального імунітету у обстежуваних пацієнтів проводилось вивчення стану клітинної ланки імунітету методом моноклональних антитіл (Тх, Тс, натуральні кіллери (NK), Тх/Тс), розробленим Інститутом імунології МОЗ Російської Федерації [268]. Основні класи імуноглобулінів А, М, G у крові пацієнтів визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні (1965) [269]. Повне імунологічне обстеження охоплювало визначення ЦІК по V. Naskova [270] в модифікації Ю.А. Гриневича і співавторів (1981) методом приципітації з поліетиленгліколем з наступним фотометруванням та рівня комплекменту шляхом титрування за 50 % гемолізом [271].

В ході досліджень проводили визначення рівня ендогенної інтоксикації. Для визначення молекул середньої маси (МСМ) використовували методику Габріеляна, який базується на прямій УФ-спектрометрії депротейнізованого супернатанта, отриманого після осадження білків. Оптичну щільність визначали при довжині хвилі 254 нм і 280 нм (відповідно МСМ254, МСМ280). Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) визначали по Габріеляну [272].

Мікробіологічні дослідження проводили згідно наказу 535 від 22.04.1985р. [273]. У хворих на гострий абдомінальний сепсис матеріалом для мікробіологічних досліджень служили кров пацієнтів та ексудат з черевної порожнини.

Матеріал з черевної порожнини забирали в асептичних умовах в об'ємі до 5 мл. Після попереднього мікроскопічного дослідження його засівали на кров'яний м'ясо-пептонний агар, Середовище Ендо, середовище Сабуро. Посіви інкубували при оптимальній температурі протягом 1-2 діб, потім вивчали колонії бактерій,

що вирости, отримували чисту культуру мікробів і проводили її ідентифікацію згідно морфологічних, культуральних, біохімічних властивостей за Берджі [274].

Матеріал для культивування анаеробних мікроорганізмів (перитонеальний ексудат) поміщався у транспортне середовище і доставлявся в мікробіологічну лабораторію. Для виявлення анаеробних бактерій, які не утворюють спори, проводили посів на свіжовиготовлене тверде тіогліколеве середовище із дефібрированою кров'ю та 75-80 мкг/мл антибіотика канаміцина (анаеробний гемагар). Посіви інкубувалися при оптимальній температурі в анаеробних умовах, використовуючи Gas Pack System. Оцінювали наявність росту мікроорганізмів та проводили їх ідентифікацію. Колонії *Bacteroides* spp. дрібні, сірувато-білі, перлисті. Мікроорганізми роду *Prevotella* найчастіше утворюють дрібні, коричневі або чорні колонії [275].

Для мікробіологічного дослідження кров у хворих забирали із ліктьової вени в об'ємі 10-20 мл з дотриманням всіх правил стерильності і засівали на "подвійне середовище" та середовище для контролю стерильності. Їх інкубували при оптимальній температурі декілька діб, щоденно контролюючи появу ознак росту мікробів. При виявленні наявності бактерій в крові проводили виділення чистої культури мікроорганізмів та їх ідентифікацію. Кров вважалася стерильною при відсутності ознак росту мікробів у ній протягом 7-10 діб [276].

Вивчення антибіотикочутливості виділених штамів бактерій проводили диско-дифузійним методом згідно методичних рекомендацій "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів", затверджених наказом МОЗ України № 167 від 05.04.2007 р. [277].

Бактерійну суспензію чистої культури мікроорганізмів концентрацією 108 КУО/мл і об'ємом 1 мл рівномірно розподіляли на поверхні середовища Мюллер-Хінтона, надлишок рідини відсмоктували піпеткою. Чашки підсушували при кімнатній температурі протягом 10-15 хвилин. Потім на поверхню живильного середовища за допомогою стерильного пінцета наносили диски з антибіотиками (бензилпеніциліном (P), оксациліном (Ox), ампіциліном (A), цефепіном (Cpm), цефтріаксоном (Ci), еритроміцином (E), лінкоміцином (L), кліндаміцином (Cl), хлорамфеніколом (C), тетрацикліном (T), стрептоміцином (S), гентаміцином (G), амікацином (Ak), ципрофлоксацином (Cf), левофлоксацином (Le), меропенемом



(Mr)).

Результати враховували через 18-24 годин інкубації в термостаті при оптимальній температурі. При визначенні чутливості стрептококів до середовища додавали 5 % дефібринованої крові барана. Вимірювали діаметри зон затримки росту бактерій навколо дисків з антибіотиками. Одержані значення діаметрів зон затримки росту порівнювали із контрольними значеннями таблиць і відносили досліджувані штами до однієї з трьох категорій чутливості (чутливі, помірно-стійкі, стійкі).

### **2.3. Методи лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис**

В лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис ми дотримувалися таких основних принципів:

Адекватна хірургічна санація первинного та вторинного вогнищ.

Оптимізована антибактеріальна терапія.

Стандартизована коригуюча терапія.

Аргументована імунокорегуюча терапія та імунопрофілактика.

Всі хворі були прооперовані. Завданнями оперативного лікування були:

Ліквідація причини перитоніту (первинного вогнища абдомінального сепсису).

Ефективна санація черевної порожнини.

Забезпечення ефективної евакуації перитонеального ексудату, а також вмісту кишечника (дренування, назогастроінтестинальна інтубація) в післяопераційному періоді.

Вибір доступу залежав від локалізації основного патологічного вогнища, поширеності та характеру перитоніту.

В основному оперативні втручання проводилися через серединну лапаротомію. Об'єм операції з ліквідації причини перитоніту (первинного вогнища) також залежав від його локалізації, стадії, характеру та поширеності перитоніту.

При виразковій хворобі шлунка та 12 палої кишки ускладненій перфорацією в стадії перитоніту проводили висічення виразки з наступним

зашиванням дефекту однорядним швом. У разі вкрай важкого стану хворого проводили зашивання перфоративної виразки, а в окремих випадках використовували методику Оппеля-Полікарпова.

При гострому деструктивному апендициті ускладненому місцевим необмеженим перитонітом виконували апендектомію із доступу за Волковичем Дьяконовим та дренивали черевну порожнину через контрапертуру. У випадках гострого апендициту ускладненим розповсюдженим перитонітом виконували апендектомію із серединної лапаратомії, проводили санації черевної порожнини та її дренивання із чотирьох точок.

У випадку гострого деструктивного холециститу виконували холецистектомію з лапаратомного доступу та дренивання підпечінкового простору через контрапертуру.

При гангренозно-перфоративній формі гострого холециститу ускладненій перитонітом виконували лапаратомію, холецистектомію та дренивання черевної порожнини із чотирьох точок. За наявності розширеного холедоха, при підозрі на холедохолітіаз, холангіт виконували холедохотомію, ревізію, видалення конкрементів із наступним зовнішнім дрениванням холедоха. У двох випадках виконали холецистостомію.

У випадках перитоніту на ґрунті перфорації або некрозу тонкої кишки виконували резекцію ураженої ділянки із накладанням анастомозу бік в бік з наступною назогастроінтестинальною інтубацією кишечника. В двох хворих із фібринозно-гнійним перитонітом операцію закінчували накладання ілеостоми.

При перфорації та у випадках некрозу товстої кишки виконували обструктивну резекцію ураженої ділянки з накладанням кінцевої стоми. В залежності від локалізації патологічного процесу. В одному випадку операцію завершено накладанням подвійної колостоми.

В усіх випадках після операції проводили дозоване розширення сфінктера прямої кишки за Рек Маєром.

З метою профілактики неспроможності швів в умовах перитоніту у найбільш загрозливих випадках лінію швів укріплювали плівкою Тахокомб фірми Нікомед.

У випадку тривалого перебігу газового періоду після операції та розвитку

динамічної кишкової непрохідності в комплекс лікувальних заходів включали пролонгований перидуральний блок.

Санацію черевної порожнини проводили шляхом трьох-п'ятикратного промивання її розчинами антисептиків. В основному використовували розчини хлоргексидину та декасану, а в світлі останніх даних про токсичну дію антисептиків на очеревину використовували фізіолологічний розчин.

У 34 хворих, під час оперативного втручання, промивання черевної порожнини проводилося за методом розробленим автором (Патент на корисну модель № u 2010 09598). Дана група включала 16 (47 %) чоловіків та 18 (53 %) жінок. Причиною гострого абдомінального сепсису у даних хворих були: перфоративна виразка – 15 (44,1 %) хворих, гострий деструктивний апендицит – 9 (26,5 %) хворих, гострий деструктивний холецистит – 5 (14,7%) хворих, абсцес, що розкрився в вільну черевну порожнину – 3 (8,8 %) хворих та 2 (5,9 %) хворих з перфорацією товстої кишки. Серед них діагноз сепсис було виставлено у 26 (76,5 %) пацієнтів, тяжкий сепсис 6 (17,6 %) хворих, септичний шок – 2 (5,9 %) пацієнти. У 30 пацієнтів під час оперативного втручання промивання черевної порожнини проводили чистим 0,9 % розчином натрію хлориду. Контрольну групу склали 27 пацієнтів з місцевими формами перитоніту, останнім інтраопераційний лаваж не проводився.

Після оперативного усунення джерела гнійного перитоніту, санацію черевної порожнини здійснювали фотомодифікованим стерильним 0,9 % розчином натрію хлориду. Для цього розчин із поліетиленового флакону з прозорими для ультрафіолетових променів стінками вводили за допомогою еластичного стерильного зонду в черевну порожнину із забезпеченням відповідного відтоку. При цьому розчин піддавали ультрафіолетовому опроміненню у поліетиленовому флаконі від джерела – розрядної лампи низького тиску, наприклад, типу ДРБ-8: при такому режимі обробки енергетична доза опромінення розчину становить від  $800 \text{ Дж}\cdot\text{м}^{-2}$  до  $1200 \text{ Дж}\cdot\text{м}^{-2}$  відповідно, що визначається об'ємною швидкістю розчину в системі. Тривалість процесу санації черевної порожнини визначався появою прозорих – “чистих промивних вод”.

Критеріями оцінки ефективності даного методу були наступні показники:

– тривалість ексудації з черевної порожнини;

- тривалість післяопераційного парезу шлунково-кишкового тракту;
  - клінічна оцінка ознак важкості перебігу патологічного процесу та інтоксикації організму за модифікованою шкалою SAPS;
- оцінка результатів бактеріологічного посіву ексудату з черевної порожнини.

У даних хворих відмічалася поява перистальтики, в середньому, на 1 добу раніше, порівняно з контрольною групою. Виділення з дренажів були менш інтенсивними, що свідчило про ступінь запалення черевної порожнини. У зв'язку з цим це дало змогу видаляти дренажі з черевної порожнини на 1-2 дні раніше в порівнянні з контрольною групою. Також відмічалася швидше зниження показників інтоксикації організму. При бактеріальному посіві ексудату, патологічна флора висівалася приблизно на 30 % менше в порівнянні з контрольною групою, особливістю було те що росту анаеробних бактерій, після промивання черевної порожнини за наведеним вище способом, не відмічалася.

Таким чином, запропонований спосіб забезпечує вищу клінічну ефективність санації черевної порожнини при поширеному гнійному перитоніті, і може бути застосований у широкій медичній практиці.

Сучасними дослідниками кишковий тракт розглядається як надзвичайно важливе джерело абдомінального сепсису та поліорганної недостатності. Внаслідок пригнічення моторики кишечника в його просвіті накопичується велика кількість рідини та газів що в свою чергу призводить до перерозтягнення стінки кишки, блоку відтоку по венах, прогресування гіпоксії, підвищення проникливості капілярів, трансудації плазми крові в просвіт кишки. В умовах підвищеної проникливості мембран це призводить до генералізації інфекції шляхом бактеріальної транслокації. Таким чином кишечник став важливим вторинним вогнищем сепсису та домінуючим фактором його патогенезу. Зважаючи на це, окрім хірургічного усунення джерела перитоніту та санації черевної порожнини у всіх хворих із токсичною стадією перитоніту ми проводили декомпресію тонкої кишки шляхом назогастроінтестинальної інтубації зондами № 4, 6, 8 НВО "Камед". У хворих із термінальною стадією перитоніту проводили одномоментну інтубацію і евакуацію кишкового вмісту через ентєростомію.

Застосування антибіотиків проводилося в три етапи. Перший етап у вигляді доопераційної та післяопераційної антибіотикопрофілактики. Другий у вигляді емпіричної антибактеріальної терапії до ідентифікації збудників із врахуванням локалізації та характеру первинного вогнища, виду та поширення перитоніту. Третій етап включав антибактеріальну терапію із врахуванням характеру мікрофлори та її чутливості до антибіотиків.

Післяопераційне лікування перитоніту проводилося із врахуванням всіх ланок патогенезу в залежності від його характеру та поширеності.

Для визначення ступеня важкості дегідратації і об'єму розчинів для інфузійної терапії використовували пробу на гідрофільність по П. І. Шелестюку: після обробки шкіри антисептиком в передню поверхню передпліччя внутрішньошкірно вводять 0,25 мл. 0,9 % розчину хлориду натрію і відмічають час до повного розсмоктування “лимонної кірки”, що утворилася, який відповідає певному ступеню дегідратації

Імунокорегуюча терапія проводилася препаратом “Ронколейкін” по схемі 1 млн. МО довенно крапельно на 400,0 мл. 0,9 % фізіологічного розчину з додаванням 10 мл. 10 % людського сивороткового альбуміну в перший день після операції, з наступним введенням 500 тис. МО через 48 годин, та через 96 годин.

У групі хворих із діагнозом – сепсис летальних випадків не спостерігали. На тлі стандартної терапії при тяжкому сепсисі померло 2 хворих, що становить 6,2 %, при застосуванні імунокорегуючої терапії помер 1 (3,0 %) хворий, таким чином даний показник був на 3,2 % нижчим. Імунокорекція зумовлювала й нижчу летальність при септичному шоці (на 4,3 %). Померло 5 (21,7 %) хворих з септичним шоком у групі без імунокорекції, та 4 (17,4 %) хворих з септичним шоком у групі що використовували імунокорегуючу терапію.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Достовірність відмінностей визначали з використанням t-критерію Стьюдента.

### РОЗДІЛ 3

## ВПЛИВ РОЗРОБЛЕНОГО МЕТОДУ САНАЦІЇ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ІМУНОТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ

### 3.1. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 1 добу після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії

Як видно з табл. 3.1, через 1 добу після стандартного лікування порівняно із контрольною групою практично не змінювалися досліджувані показники клітинного імунітету, за виключенням вмісту у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів, за величиною яких відмічалася тенденція до збільшення ( $p < 0,10$ ). На тлі запропонованого методу санації черевної порожнини показники клітинного імунітету змінювалися аналогічною з невеликим зниженням вмісту у крові популяції CD<sub>16</sub>NK ( $p < 0,10$ ). Між наведеними групами істотних відмінностей не спостерігалось.

Введення в комплексне післяопераційне лікування розробленого методу санації черевної порожнини разом із імунотерапією вже через 1 добу супроводжувалося зростанням порівняно із контрольною групою вмісту у крові популяцій CD<sub>3</sub>- і CD<sub>4</sub>-лімфоцитів ( $p < 0,05$ ) та вираженим зниженням популяцій CD<sub>22</sub>-лімфоцитів та CD<sub>16</sub>NK (відповідно на 20,7 і 21,6 %,  $p < 0,001$ ). Внаслідок цього наставало суттєве зростання імунорегуляторного індексу CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> ( $p < 0,001$ ).

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясувалося, що у групі пацієнтів, яким застосовували імунотерапію, відмічалася тенденція до зростання вмісту у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів ( $p_2 < 0,10$ ) та виражене зниження популяцій CD<sub>22</sub>-лімфоцитів та CD<sub>16</sub>NK (відповідно на 18,8 і 16,2 %,  $p_1 < 0,01$ ).

Вміст у крові популяцій CD<sub>4</sub>- і CD<sub>8</sub>-лімфоцитів та співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> на тлі всіх досліджуваних методів лікування істотно не змінювалися.

**Показники клітинного імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом  
через 1 добу після застосування розробленого методу санації черевної  
порожнини та імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
CD <sub>3</sub> , %	45,1±1,5	48,6±1,0 <sup>#</sup>	45,6±1,7 p <sub>1</sub> >0,05	48,8±0,6* p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,10
CD <sub>22</sub> , %	26,6±1,1	26,0±1,1	23,5±2,0 p <sub>1</sub> >0,05	21,1±0,8*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>16</sub> NK, %	17,1±1,2	16,0±0,8	14,5±0,9 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> >0,05	13,4±0,4*** p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>4</sub> , %	24,8±0,6	26,1±1,0	26,4±0,9 p <sub>1</sub> >0,05	26,9±0,5* p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>8</sub> , %	22,6±0,7	22,4±0,7	21,1±1,0 p <sub>1</sub> >0,05	22,4±0,6 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	1,10±0,02	1,18±0,05	1,28±0,11 p <sub>1</sub> >0,05	1,22±0,03*** p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Примітки: Тут і в інших таблицях розділу 3:

1. Л – лаваж черевної порожнини, І – імунотерапія;
2. \*\* – достовірність відмінностей показників порівняно із контрольною групою (<sup>#</sup> – p<0,10; \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001);
3. p – достовірність відмінностей між групами хворих із гострим абдомінальним сепсисом, які отримували різне лікування

Показники гуморального імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом (табл. 3.2) під впливом стандартної терапії через 1 добу зазнавали істотних змін. Так, порівняно із контрольною групою, статистично достовірно у крові підвищувався вміст імуноглобулінів класів А, М та G (p<0,05-0,001), на тлі якого істотно збільшувався вміст ЦІК (на 58,9 %, p<0,001).

**Показники гуморального імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 1 добу після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	4,1±0,1	4,6±0,2*	4,6±0,2* p <sub>1</sub> >0,05	4,0±0,1 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1,3±0,1	1,7±0,1**	1,7±0,1** p <sub>1</sub> >0,05	1,1±0,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	7,0±0,4	9,8±0,6***	9,9±0,5*** p <sub>1</sub> >0,05	8,9±0,5** p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ЦК, ум.од.	210,1±13,2	333,8±15,5***	211,6±13,2 p <sub>1</sub> <0,001	301,2±19,1*** p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01
СН-50, гем.од.	170,8±5,8	156,2±12,3	142,6±14,4 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> >0,05	166,5±3,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Включення до стандартної терапії розробленого способу промивання черевної порожнини порівняно із контрольною групою супроводжувалося аналогічним зростанням вмісту у крові імуноглобулінів, проте рівень ЦК не зазнавав змін і знаходився на рівні контрольних тварин. Відмічалася тенденція до зниження у крові показника СН-50 (p<0,10).

На тлі додаткової імунотерапії відхилення показників гуморального імунітету порівняно із контрольною групою були меншими. Практично не змінювався вміст у крові Ig A та Ig M, тому ці показники виявилися статистично достовірно меншими, ніж на тлі стандартної терапії та терапії із розробленим методом санації вогнища ураження. Вміст Ig G та ЦК зростав і досягав рівня тварин із стандартним лікуванням. Показник СН-50 практично не змінювався порівняно із контрольною групою.

Цитокіни під впливом стандартної терапії (табл. 3.3) змінювалися так:



порівняно із контрольною групою, вміст у крові ІЛ-1 та ІЛ-2 статистично достовірно зростав, натомість ІЛ-10 та TNF- $\alpha$ , навпаки, зменшувався.

Таблиця 3.3

**Рівень цитокінів сироватки крові у хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 1 добу після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії (M $\pm$ m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+І (n=8)	Стандартна терапія+І+І (n=26)
ІЛ-1, нг·л <sup>-1</sup>	114,7 $\pm$ 3,2	138,5 $\pm$ 8,3*	117,1 $\pm$ 7,5 p <sub>1</sub> <0,10	88,2 $\pm$ 3,3*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
TNF- $\alpha$ , нг·л <sup>-1</sup>	32,1 $\pm$ 1,8	25,3 $\pm$ 1,1**	26,0 $\pm$ 0,7** p <sub>1</sub> >0,05	19,6 $\pm$ 0,5*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ІЛ-10, нг·л <sup>-1</sup>	26,6 $\pm$ 1,3	21,5 $\pm$ 1,2**	29,3 $\pm$ 1,0*** p <sub>1</sub> <0,05	22,3 $\pm$ 0,9* p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001
ІЛ-2, нг·л <sup>-1</sup>	78,9 $\pm$ 1,5	118,8 $\pm$ 6,6***	105,8 $\pm$ 9,6** p <sub>1</sub> >0,05	75,3 $\pm$ 0,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01

На тлі проведення санації вогнища ураження за запропонованим нами методом порівняно із контрольною групою відмічалися аналогічні відхилення за вмістом у крові ІЛ-2 та TNF- $\alpha$ , в той час як вміст ІЛ-1 практично не змінювався, а ІЛ-10 – зростав. Це призвело до того, що порівняно із групою із стандартним лікуванням відмічалася тенденція до зменшення вмісту у крові ІЛ-1, статистично достовірно більшим виявився вміст у крові ІЛ-10 (на 36,3 %, p<0,05).

В умовах додаткового проведення імунотерапії вміст у крові ІЛ-1, ІЛ-10 та TNF- $\alpha$  порівняно із контрольною групою статистично достовірно зменшувався, вміст у крові ІЛ-2 – практично не змінювався. Це призвело до того, що вміст у крові цієї групи тварин ІЛ-1, ІЛ-2 та TNF- $\alpha$  був істотно нижчим, ніж у групах зі стандартною терапією та з додатковим використанням нового методу перитонеальної санації. Зниженим до рівня тварин зі стандартною терапією виявився й вміст у крові ІЛ-10.

У післяопераційному періоді у крові пацієнтів зростали показники, що

свідчили про рівень ендогенної інтоксикації. Так, на тлі стандартної терапії порівняно із контрольною групою (табл. 3.4) у крові істотно зростав вміст МСМ<sub>280</sub> та ЕП.

Таблиця 3.4

**Показники ендогенної інтоксикації хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 1 добу після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
МСМ <sub>254</sub> , ум.од.	457,9±14,0	438,7±13,0	456,6±20,4 p <sub>1</sub> >0,05	413,5±7,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,10
МСМ <sub>280</sub> , ум.од.	286,4±6,2	312,0±9,1 <sup>*</sup>	305,1±13,1 p <sub>1</sub> >0,05	283,5±2,5 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
ЕП, ум.од.	42,4±1,5	53,3±2,8 <sup>**</sup>	54,0±4,7 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> >0,05	70,2±1,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

В умовах додаткового застосування розробленого методу санації вогнища ураження зміни показників ендогенної інтоксикації були меншими. Істотно збільшувався лише ЕП (на 27,4 %, p<0,05). В умовах включення в комплексне післяопераційне лікування імунотерапії вміст у крові МСМ<sub>280</sub> не змінювався, натомість знижувався – МСМ<sub>254</sub> та значно зростав ЕП (на 65,6 %, p<0,001).

Порівнюючи групи між собою, було встановлено, що в умовах імунотерапії вміст МСМ<sub>280</sub> виявився статистично достовірно меншим, ніж у групі, в якій застосовувалося стандартне лікування (p<sub>1</sub><0,01). Проте у цій групі значно вищим виявився ЕП (p<sub>1-2</sub><0,001).

Таким чином, через 1 добу після промивання черевної порожнини розробленим нами методом порівняно із стандартним лікуванням практично ідентичними виявилися показники клітинного імунітету та гуморального імунітету, за виключенням рівня ЦІК у крові, який на тлі розробленого методу

був статистично достовірно меншим. В цих умовах більшим виявився рівень ІЛ-10 та відмічалася тенденція до меншої величини ІЛ-1, статистично не значущим виявилось зростання у крові вмісту МСМ<sub>280</sub>. Включення у комплексне післяопераційне лікування імунокорекції наряду із розробленим методом промивання черевної порожнини супроводжувалося істотним зниженням у крові популяцій CD<sub>22</sub>- і CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів порівняно із стандартним методом лікування, меншими відхиленнями вмісту у крові імуноглобулінів класів А і М та значним підвищенням вмісту ЦІК. У цій групі відмічається значне зниженням вмісту у крові досліджуваних класів інтерлейкінів, порівняно із групою, де на тлі стандартного лікування використовувався новий метод промивання черевної порожнини.

### **3.2. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 7 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції**

Більшість показників клітинного імунітету через 7 днів післяопераційного стандартного лікування (табл. 3.5) порівняно із контрольною групою статистично достовірно знижувалися (вміст у крові популяцій CD<sub>22</sub>-, CD<sub>16</sub>NK-, CD<sub>4</sub>-лімфоцитів та імунорегуляторний індекс CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>).

В умовах включення до стандартного лікування розробленого нами способу промивання черевної порожнини відхилення показників клітинного імунітету були подібними, проте менших змін зазнавав вміст у крові популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, та імунорегуляторний індекс.

При поєднанні розробленого методу санації та імунотерапії відмічалось статистично значуще підвищення у крові вмісту популяцій CD<sub>3</sub>-, CD<sub>4</sub>- та CD<sub>8</sub>-лімфоцитів, які перевищували норму в середньому на 24,2 % (p<0,001) й аналогічно були більшими, ніж у групах з іншими методами лікування.

**Показники клітинного імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом  
через 7 діб після застосування розробленого методу санації черевної  
порожнини та імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
CD <sub>3</sub> , %	45,1±1,5	42,3±0,9	41,6±2,0 p>0,05	55,8±1,7*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
CD <sub>22</sub> , %	26,6±1,1	20,8±1,1***	20,4±1,9** p>0,05	25,3±0,9 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
CD <sub>16</sub> NK, %	17,1±1,2	12,7±0,8**	12,1±0,9** p>0,05	16,8±0,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
CD <sub>4</sub> , %	24,8±0,6	20,6±0,9***	22,0±1,3# p <sub>1</sub> >0,05	31,7±1,1*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
CD <sub>8</sub> , %	22,6±0,7	23,3±0,8	24,1±1,0 p <sub>1</sub> >0,05	27,4±0,5*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	1,10±0,02	0,89±0,04***	0,93±0,08* p <sub>1</sub> >0,05	1,17±0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05

На рівні норми на тлі імунотерапії знаходився вміст у крові популяцій CD<sub>22</sub>- і CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів та співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, що робило їх статистично достовірно більшими, ніж у групах пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом та іншими методами лікування.

На тлі стандартної терапії в сироватці крові істотно знижувався вміст Ig A (табл. 3.6), відмічалася тенденція до зменшення вмісту Ig G, високим продовжував залишатися рівень ЦІК (на 54,0 %, p<0,001) та знижувався СН-50.

Під впливом розробленого методу санації черевної порожнини відхилення показників гуморального імунітету були подібними, проте, практично не змінювався вміст у сироватці крові Ig G.

Включення у комплексне післяопераційне лікування розробленого методу санації черевної порожнини у комплексі із імунотерапією супроводжувалася

нормалізацією вміст у сироватці крові Ig A, значним зростанням вище контрольної групи Ig G (на 51,4 %,  $p < 0,001$ ), нормалізацією вмісту у крові ЦІК та значним підвищенням СН-50. Все це призводило до статистично достовірно більших величин вмісту у сироватці крові Ig A, Ig G, СН-50 та нижчих – ЦІК порівняно із групами в яких виконували або саме стандартне лікування, або його поєднували із розробленим методом промивання черевної порожнини.

Таблиця 3.6

**Показники гуморального імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 7 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	4,1±0,1	3,2±0,2 <sup>***</sup>	3,1±0,2 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	4,0±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1,3±0,1	1,2±0,1	1,1±0,1 $p_1 > 0,05$	1,3±0,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	7,0±0,4	6,0±0,3 <sup>#</sup>	6,2±0,4 $p_1 > 0,05$	10,6±0,4 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ЦІК, ум.од.	210,1±13,2	323,6±18,4 <sup>***</sup>	303,8±18,2 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	237,5±14,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
СН-50, гем.од.	170,8±5,8	118,0±10,4 <sup>***</sup>	121,8±14,2 <sup>**</sup> $p_1 > 0,05$	187,2±4,8 <sup>*</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Вміст у сироватці крові ІЛ-1 та TNF- $\alpha$  (табл. 3.7) на тлі стандартного лікування порівняно із контрольною групою істотно зменшувався, в той час як ІЛ-10 знаходився на рівні контрольних тварин, а ІЛ-2 статистично достовірно зростав (на 70,1 %,  $p < 0,001$ ). Додаткове застосування розробленого нами методу санації черевної порожнини супроводжувалося аналогічним відхиленням величин досліджуваних цитокінів, проте звертає на себе увагу той факт, що у цій групі, порівняно із групою зі стандартним лікуванням відмічалася тенденція до

зменшенні вмісту у крові ІЛ-10 (на 11,7 %,  $p < 0,10$ ). Характерною особливістю від додаткового застосування імунотерапії було ще більше зниження вмісту у крові ІЛ-10 та істотне зростання ІЛ-2, рівень якого переважав не тільки контрольну групу, але й групи пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом та іншими методами лікування.

Таблиця 3.7

**Рівень цитокінів сироватки крові у хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 7 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імюнокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
ІЛ-1, нг·л <sup>-1</sup>	114,7±3,2	66,0±2,6 <sup>***</sup>	63,9±3,9 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	64,0±3,0 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
TNF- $\alpha$ , нг·л <sup>-1</sup>	32,1±1,8	15,2±1,0 <sup>***</sup>	14,1±1,0 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	13,1±0,5 <sup>***</sup> $p_1 < 0,10$ $p_2 > 0,05$
ІЛ-10, нг·л <sup>-1</sup>	26,6±1,3	26,4±1,4	23,3±1,1 <sup>#</sup> $p_1 < 0,10$	19,4±1,0 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
ІЛ-2, нг·л <sup>-1</sup>	78,9±1,5	134,2±7,0 <sup>***</sup>	119,2±9,9 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	158,9±3,7 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Аналізуючи показники ендогенної інтоксикації через 7 діб післяопераційного лікування, було встановлено, що на тлі стандартної терапії відмічалось стійке підвищення вмісту у крові досліджуваних фракцій молекул середньої маси та ЕП (табл. 3.8).

Додаткове застосування розробленого методу промивання черевної порожнини не викликало істотних відхилень в показниках ендогенної інтоксикації порівняно із групою пацієнтів, яким проводили стандартне лікування.

В умовах застосування імюнокорекції вміст у крові фракцій молекул середньої маси виявився статистично достовірно меншим стосовно не тільки груп

з іншими методами лікування, але й стосовно контрольної групи. Аналогічно меншим порівняно з іншими основними групами був й рівень ЕП, проте він не досягав рівня контрольної групи й залишався статистично достовірно більшим.

Таблиця 3.8

**Показники ендогенної інтоксикації хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 7 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
MCM <sub>254</sub> , ум.од.	457,9±14,0	540,4±14,1 <sup>***</sup>	563,3±20,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	383,6±9,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
MCM <sub>280</sub> , ум.од.	286,4±6,2	387,9±11,7 <sup>***</sup>	381,4±8,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	262,6±4,7 <sup>**</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ЕП, ум.од.	42,4±1,5	65,2±3,1 <sup>***</sup>	66,3±5,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	53,1±2,6 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05

Таким чином, на 7 добу післяопераційного періоду на тлі стандартного лікування спостерігалось виснаження клітинного імунітету, що проявлялось істотним зниженням вмісту у крові популяцій основних класів лімфоцитів, зниженням рівня у сироватці крові імуноглобулінів А та G, прозапальних цитокінів ІЛ-1, TNF-α та значним накопиченням ендотоксинів та ЦІК. Додаткове застосування розробленого методу санації черевної порожнини супроводжувалося певним позитивним ефектом (меншим було зниження вмісту у крові фракції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів та Іg G, відмічалася тенденція до більшого зменшення вмісту у крові ІЛ-10). Проте найбільш виражений ефект відмічався після додаткового застосування імунотерапії. На її тлі відсутніми були ознаки недостатності клітинного імунітету: вищими понад контрольну групу був вміст у крові популяцій CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup> та CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-лімфоцитів, на рівні контролю знаходилися вміст інших досліджуваних популяцій лімфоцитів та імунорегуляторний індекс. Практично відсутніми були відхилення основних класів імуноглобулінів з одночасним підвищенням рівня Іg G та нормалізацією вмісту у крові ЦІК,

достовірно меншим був рівень ІЛ-10 у крові та значно підвищеним вміст ІЛ-2, значно знижувався вміст фракцій МСМ, нижчим ЕП.

### 3.3. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 14 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції

Як видно з табл. 3.9, на тлі стандартної терапії через 14 діб післяопераційного

Таблиця 3.9

#### Показники клітинного імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 14 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції (M±m)

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
CD <sub>3</sub> , %	45,1±1,5	43,1±1,6	44,9±2,1 p <sub>1</sub> >0,05	63,6±2,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
CD <sub>22</sub> , %	26,6±1,1	16,0±1,5 <sup>***</sup>	16,3±2,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	28,4±1,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
CD <sub>16</sub> NK, %	17,1±1,2	9,9±1,1 <sup>***</sup>	10,0±1,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	19,7±1,0 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
CD <sub>4</sub> , %	24,8±0,6	18,1±1,6 <sup>***</sup>	18,6±1,4 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	38,7±1,7 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
CD <sub>8</sub> , %	22,6±0,7	26,9±1,1 <sup>**</sup>	27,1±0,7 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	31,7±0,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	1,10±0,02	0,67±0,05 <sup>***</sup>	0,70±0,07 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	1,28±0,06 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

періоду продовжувалися залишатися ознаки недостатності клітинного імунітету, які проявлялися істотно нижчим порівняно із контрольною групою вмістом популяцій CD<sub>22</sub>-, CD<sub>16</sub>NK-, CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, підвищенням вмісту популяції CD<sub>8</sub>-лімфоцитів та значним зниженням співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> (на 39,1 %, p<0,001). На тлі додаткового застосування розробленого нами методу санації черевної



порожнини істотного позитивного впливу стосовно показників клітинного імунітету порівняно із групою зі стандартним лікуванням не відмічалось. Разом з тим, на тлі імунотерапії ознак недостатності клітинного імунітету не спостерігалось: вище рівня контрольної групи був вміст у крові популяцій CD<sub>3</sub><sup>+</sup>, CD<sub>4</sub><sup>+</sup>, CD<sub>8</sub><sup>+</sup>-лімфоцитів та співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>. Інші показники клітинного імунітету знаходилися на рівні контролю.

Аналогічна картина спостерігалася й за показниками гуморального імунітету (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Показники гуморального імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 14 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=14)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	4,1±0,1	0,9±0,1 <sup>***</sup>	1,2±0,2 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	4,4±0,1 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1,3±0,1	0,8±0,1 <sup>***</sup>	0,8±0,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	1,4±0,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	7,0±0,4	4,5±0,4 <sup>***</sup>	4,5±0,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	10,7±0,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ЦІК, ум.од.	210,1±13,2	352,0±36,1 <sup>***</sup>	292,5±28,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	173,0±13,4 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01
СН-50, гем.од.	170,8±5,8	106,1±14,8 <sup>***</sup>	109,0±13,0 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	205,8±7,2 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Як у групі зі стандартним лікуванням, так і групі з додатковим застосуванням розробленого методу санації черевної порожнини відмічався статистично достовірно нижчий вміст у сироватці крові усіх досліджуваних класів імуноглобулінів та СН-50 та тлі істотного підвищення ЦІК.

В умовах додаткової імунокорекції порушення показників гуморального імунітету були значно меншими: вищим від контролю був вміст у сироватці крові Ig A, Ig G та СН-50, на рівні контролю залишався вміст у сироватці крові Ig M,

нижчим від контролю – ЦК.

Аналогічно у групах зі стандартним лікуванням та розробленим методом санації черевної порожнини були ознаки й цитокінової недостатності (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Рівень цитокінів сироватки крові у хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 14 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=10)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
IL-1, нг·л <sup>-1</sup>	114,7±3,2	46,8±1,3 <sup>***</sup>	49,2±2,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	46,8±2,7 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
TNF-α, нг·л <sup>-1</sup>	32,1±1,8	15,5±1,0 <sup>***</sup>	16,6±0,9 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	10,3±0,4 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,001
IL-10, нг·л <sup>-1</sup>	26,6±1,3	27,6±2,1	27,2±1,2 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,05	15,2±1,0 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
IL-2, нг·л <sup>-1</sup>	78,9±1,5	56,8±1,6 <sup>***</sup>	54,0±2,7 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	123,5±6,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

Значно нижчими від контролю в цих групах виявився вміст у крові прозапальних цитокінів (IL-1, TNF-α, IL-2). На рівні контролю та дещо вищим (у групі з новим методом санації черевної порожнини) виявився й вміст у крові протизапального цитокіну IL-10. На тлі імунотерапії рівень IL-1 знаходився на рівні інших основних груп, вміст TNF-α ставав статистично достовірно нижчим, проте звертає на себе увагу той факт, що у цій групі значно знижувався рівень протизапального цитокіну IL-10, який на 42,9 % ставав меншим від контрольної групи (p<0,001) та в середньому на 44,5 % (p<sub>1-2</sub><0,001). Так само на тлі додаткової імунотерапії значно більшим виявився у крові вміст IL-2, який на 56,5 % перевищував контрольну групу (p<0,001) та понад 2 рази – інші основні групи (p<sub>1-2</sub><0,001).

Стосовно показників ендогенної інтоксикації (табл. 3.12), то у групах пацієнтів,

яких лікували стандартним методом та із застосуванням розробленого методу санації черевної порожнини, відмічався ідентичний високий вміст молекул середньої маси різних фракцій та ЕП.

Таблиця 3.12

**Показники ендогенної інтоксикації хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 7 діб після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=10)	Стандартна терапія+Л (n=8)	Стандартна терапія+Л+І (n=26)
MСМ <sub>254</sub> , ум.од.	457,9±14,0	562,3±26,6**	577,9±36,9** p <sub>1</sub> >0,05	315,5±11,7*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
MСМ <sub>280</sub> , ум.од.	286,4±6,2	400,0±17,4***	377,9±20,9*** p <sub>1</sub> >0,05	226,6±4,1** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
ЕП, ум.од.	42,4±1,5	69,9±5,4***	64,5±6,9*** p <sub>1</sub> >0,05	42,3±2,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001

На тлі імунотерапії рівень MСМ<sub>254</sub> та MСМ<sub>250</sub> виявився значно нижчим від контрольної групи, а відтак й інших основних груп. Велична ЕП досягала контролю й була статистично достовірно меншою, ніж у групах пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом, яких лікували стандартним методом (на 39,5 %, p<sub>1</sub><0,001) та методом із додатковим застосуванням розробленого способу санації черевної порожнини (на 34,4 %, p<sub>2</sub><0,001).

Таким чином, через 14 діб післяопераційного періоду в пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом застосування стандартного методу лікування та додаткового включення розробленого методу санації черевної порожнини супроводжувалося значним порушенням клітинного та гуморального імунітету, цитокінового профілю та ендогенної інтоксикації. На цьому тлі застосування імунотерапії нівелювало більшість із цих відхилень, що вказує на вагомий патогенетичний вплив цього методу лікування.

### 3.4. Особливості клінічного перебігу гострого абдомінального сепсису після застосування розробленого методу санації черевної порожнини та імунокорекції

В пацієнтів, яких лікували різними методами, спостерігалася позитивна клінічна динаміка основного захворювання, яка супроводжувався покращенням більшості досліджуваних клінічних ознак.

Однак на тлі розробленого методу санації черевної порожнини, й особливо, імунокорекції, відмічався швидша ремісія. Яскравим підтвердженням цього факту є тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі (рис. 3.1).

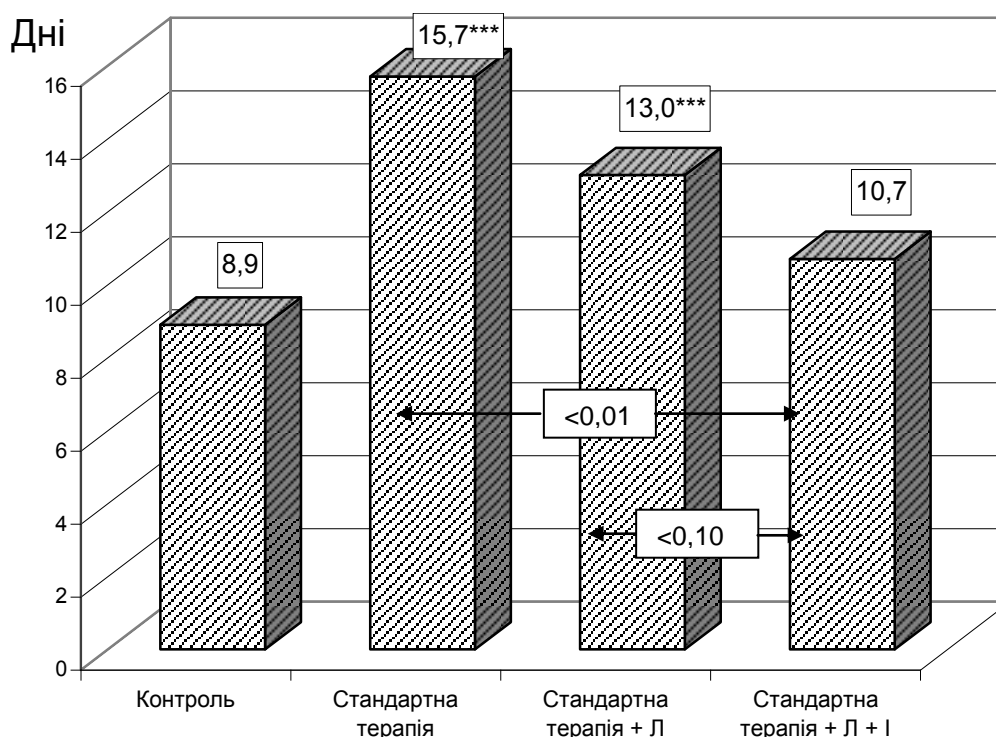


Рис. 3.1. Тривалість перебування пацієнтів із гострим абдомінальним сепсисом у стаціонарі під впливом розробленого методу санації черевної порожнини імунокорекції (\*\*\*) –  $p < 0,001$  стосовно контрольної групи).

З рисунка видно, що запропоноване комплексне лікування з використанням нового методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжувалося зниженням тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі, який досягав рівня контрольної групи й був статистично достовірно меншим, ніж у групі пацієнтів із застосуванням стандартного методу лікування (на 31,8 %,  $p < 0,01$ ) та мав тенденцію до зниження стосовно пацієнтів із розробленим методом санації (на

17,7 %,  $p < 0,10$ ).

Таким чином, запропоновані методи корекції супроводжуються вираженим клінічним ефектом, який найбільшим є на тлі додаткового застосування імунотерапії й супроводжується істотним зниженням тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі, який досягав рівня контрольної групи.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки:

1. Через 1 добу після промивання черевної порожнини розробленим нами методом порівняно із стандартним лікуванням практично ідентичними є показники клітинного імунітету та гуморального імунітету, за виключенням рівня ЦІК у крові, який на тлі розробленого методу статистично достовірно менший. В цих умовах більшим виявляється рівень ІЛ-10 та відмічається тенденція до меншої величини ІЛ-1, статистично не значущим є зростання у крові вмісту МСМ<sub>280</sub>. Включення у комплексне післяопераційне лікування імункорекції наряду із розробленим методом промивання черевної порожнини супроводжується істотним зниженням у крові популяцій CD<sub>22</sub><sup>-</sup> і CD<sub>16</sub><sup>NK</sup>-лімфоцитів порівняно із стандартним методом лікування, меншими відхиленнями вмісту у крові імуноглобулінів класів А і М та значним підвищенням вмісту ЦІК. У цій групі відмічається значне зниженням вмісту у крові досліджуваних класів інтерлейкінів, порівняно із групою, де на тлі стандартного лікування використовувався новий метод промивання черевної порожнини.

2. Через 7 добу післяопераційного періоду на тлі стандартного лікування спостерігається виснаження клітинного імунітету, що проявляється істотним зниженням вмісту у крові популяцій основних класів лімфоцитів, зниженням рівня у сироватці крові імуноглобулінів А та G, прозапальних цитокінів ІЛ-1, TNF- $\alpha$  та значним накопиченням ендотоксинів та ЦІК. Додаткове застосування розробленого методу санації черевної порожнини супроводжується певним позитивним ефектом (меншим є зниження вмісту у крові фракції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів та Іg G, відмічається тенденція до більшого зменшення вмісту у крові ІЛ-10). Проте найбільш виражений ефект наявний після додаткового застосування імунотерапії. На її тлі відсутніми є ознаки недостатності клітинного імунітету: вищим понад контрольну групу стає вміст у крові популяцій CD<sub>3</sub><sup>-</sup>, CD<sub>4</sub><sup>-</sup> та CD<sub>8</sub><sup>-</sup>

лімфоцитів, на рівні контролю знаходиться вміст інших досліджуваних популяцій лімфоцитів та імунорегуляторний індекс. Практично відсутніми є відхилення основних класів імуноглобулінів з одночасним підвищенням рівня Ig G та нормалізацією вмісту у крові ЦІК, достовірно меншим є рівень ІЛ-10 у крові та значно підвищеним – вміст ІЛ-2, істотно знижується вміст фракцій МСМ, нижчим є ЕП.

3. Через 14 діб післяопераційного періоду в пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом застосування стандартного методу лікування та додаткового включення розробленого методу санації черевної порожнини супроводжується значним порушенням клітинного та гуморального імунітету, цитокінового профілю та ендогенної інтоксикації. На цьому тлі застосування імунотерапії нівелює більшість із цих відхилень, що вказує на вагомий патогенетичний вплив цього методу лікування.

4. Запропоновані методи корекції супроводжуються вираженим клінічним ефектом, який найбільшим є на тлі додаткового застосування імунотерапії і проявляється істотним зниженням тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі, який досягає рівня контрольної групи.

Наведені у розділі результати відображені у [285].

## РОЗДІЛ 4

### ВПЛИВ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ У РІЗНІ ТЕРМІНИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

#### 4.1. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 1 добу після імунокорекції

У хворих із гострим абдомінальним сепсисом вже через 1 добу після початку імунотерапії у комплексному післяопераційному лікуванні (табл. 4.1) відмічалось статистично достовірне зростання вмісту у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів у порівнянні з контрольною групою (на 12,0 %,  $p < 0,001$ ). На тлі стандартної терапії істотних відмінностей стосовно контрольної групи за величиною даного показника не спостерігалось, тому застосування імунокорегувального препарату у складі комплексної терапії супроводжувалося вищим вмістом CD<sub>3</sub>-лімфоцитів порівняно із групою, в якій застосовувалась стандартна терапія (на 10,0 %,  $p < 0,001$ ).

Вміст CD<sub>22</sub>-лімфоцитів в обох основних групах статистично достовірно зменшувався: відповідно на тлі стандартної терапії – на 12,8 % ( $p < 0,05$ ), після імунокорекції – на 14,7 % ( $p < 0,01$ ). Відмінності між дослідними групами виявилися не істотними ( $p > 0,05$ ).

У свою чергу вміст у крові CD<sub>16</sub>NK у основних групах теж знижувався. Однак на тлі стандартної терапії це зниження було статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ). Після імунокорекції зниження вмісту у крові CD<sub>16</sub>NK було більш вираженим (на 21,0 %) й істотно відрізнялося від контрольної групи ( $p < 0,01$ ). Порівнюючи дослідні групи між собою, можна стверджувати, що величина зниження у групі пацієнтів, що отримували імунокорегувальний препарат, була істотно більшою – на 11,2 % ( $p < 0,05$ ), ніж серед пацієнтів, яким проводили стандартну терапію.

Вміст у крові популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів у основних групах зростав. На тлі стандартної імунотерапії це підвищення виявилось не істотним ( $p > 0,05$ ), проте

після імунокорекції досліджуваний показник збільшився порівняно із контрольною групою на 7,7 %, що виявилось статистично достовірним ( $p < 0,05$ ). Разом з тим істотних відмінностей між дослідними групами за величиною цього показника не спостерігалось.

Таблиця 4.1

**Показники клітинного імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 1 добу після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
CD <sub>3</sub> , %	45,1±1,5	45,9±0,8	50,5±0,4 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>22</sub> , %	26,6±1,1	23,2±0,9 <sup>*</sup>	22,7±0,5 <sup>**</sup>	>0,05
CD <sub>16</sub> NK, %	17,1±1,2	15,2±0,6	13,5±0,3 <sup>**</sup>	<0,05
CD <sub>4</sub> , %	24,8±0,6	25,9±0,5	26,7±0,4 <sup>*</sup>	>0,05
CD <sub>8</sub> , %	22,6±0,7	21,9±0,5	22,2±0,4	>0,05
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	1,10±0,02	1,20±0,03 <sup>**</sup>	1,21±0,02 <sup>***</sup>	>0,05

Примітки: Тут і в інших таблицях розділу 4:  
 1. <sup>#\*</sup> – достовірність відмінностей показників порівняно із контрольною групою (<sup>#</sup> –  $p < 0,10$ ; <sup>\*</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup> –  $p < 0,01$ ; <sup>\*\*\*</sup> –  $p < 0,001$ );  
 2. p – достовірність відмінностей між групами хворих із гострим абдомінальним сепсисом, які одержували різне лікування

Звертає на себе увагу той факт, що вміст у крові популяції CD<sub>8</sub>-лімфоцитів через 1 добу як після стандартної терапії, так і після імунокорекції від контрольної групи істотно не відрізнявся. Не відмічалось також істотних відмінностей і між дослідними групами.

Виявлені відхилення у вмісті популяцій лімфоцитів у крові зумовили зростання співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> порівняно із контролем у дослідній групі, якій проводилася стандартна терапія на 9,1 % ( $p < 0,01$ ) і на 10,0 % у групі, в якій застосовували імунокорекцію. Між дослідними групами за величиною даного показника істотних відмінностей не спостерігалось.

На тлі гострого абдомінального сепсису спостерігалися певні відхилення й за



показниками гуморального імунітету та неспецифічної імунологічної резистентності (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

**Показники гуморального імунітету та неспецифічної резистентності хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 1 добу після імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	4,1±0,1	4,3±0,1	4,0±0,1	<0,05
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1,3±0,1	1,7±0,1**	1,2±0,1	<0,001
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	7,0±0,4	9,9±0,3***	8,9±0,3***	<0,05
ЦК, ум.од.	210,1±13,2	241,2±11,5 <sup>#</sup>	303,6±12,4***	<0,001
СН-50, гем.од.	170,8±5,8	156,0±5,4 <sup>#</sup>	165,9±2,7	>0,05

Насамперед звертає на себе увагу істотне зростання в обох основних групах, порівняно із контрольною, вміст в сироватці крові Ig G. Так, через 1 добу після стандартної терапії даний показник збільшився на 41,4 % (p<0,001), на тлі імунокорекції – на 27,1 % (p<0,001). Слід зауважити, що застосування рекомбінантного ІЛ-2 супроводжувалося істотно меншим збільшенням досліджуваного показника, ніж стандартна терапія (p<0,05).

У групі пацієнтів зі стандартною післяопераційною терапією порівняно із контрольною групою у сироватці крові зростав також вміст й Ig M – на 30,8 % (p<0,01), в той час, як на тлі імунокорекції даний показник практично не змінювався й виявився статистично достовірно нижчим, ніж у порівнюваній дослідній групі (на 29,4 %, p<0,001).

Вміст у сироватці крові Ig A не зазнавав статистично значущих відхилень в обох основних групах.

Внаслідок наведених імунологічних зрушень на тлі стандартної терапії у сироватці крові порівняно із контрольною групою відмічалася тенденція до збільшення вмісту ЦК – на 14,8 % (p<0,10). Після імунокорекції даний показник статистично достовірно підвищувався – на 44,5 % (p<0,001) і був істотно вищим

порівняно із групою, в якій проводили стандартну терапію (на 25,9 %,  $p < 0,001$ ). Вміст у крові СН-50 через 1 добу після різних видів післяопераційної терапії у основних групах порівняно із контрольною практично не змінювався за виключенням тенденції до зниження у групі, якій призначалася стандартна терапія (на 8,7 %,  $p < 0,10$ ).

Вміст цитокінів (табл. 4.3) у крові через 1 добу після застосування різних видів терапії у хворих на гострий абдомінальний сепсис істотно відрізнявся.

Таблиця 4.3

**Рівень цитокінів сироватки крові хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 1 добу після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
IL-1, нг·л <sup>-1</sup>	114,7±3,2	123,8±4,5	89,4±2,3 <sup>***</sup>	<0,001
TNF-α, нг·л <sup>-1</sup>	32,1±1,8	25,3±0,9 <sup>**</sup>	19,8±0,5 <sup>***</sup>	<0,001
IL-10, нг·л <sup>-1</sup>	26,6±1,3	19,5±0,7 <sup>***</sup>	22,7±0,5 <sup>**</sup>	<0,001
IL-2, нг·л <sup>-1</sup>	78,9±1,5	102,4±3,1 <sup>***</sup>	76,8±1,4	<0,001

Рівень IL-1 у крові на тлі стандартної терапії порівняно із контрольною групою практично не змінювався. При включенні в комплексну терапію рекомбінантного IL-2 величина досліджуваного показника, порівняно із контрольною групою, зменшилася на 22,1 % ( $p < 0,001$ ). На тлі імунокорекції величина досліджуваного показника виявилася нижчою й від рівня хворих, яким виконували стандартну терапію (на 27,8 %,  $p < 0,001$ ).

Рівень TNF-α в обох основних групах, порівняно із контролем, статистично достовірно зменшувався: на тлі стандартної терапії – на 21,2 % ( $p < 0,01$ ), після імунокорекції – на 38,3 % ( $p < 0,001$ ). В останньому випадку вміст TNF-α виявився істотно нижчим, ніж у групі пацієнтів, яким проводили стандартну терапію (на 27,7 %,  $p < 0,001$ ).

Аналогічно, в обох основних групах, порівняно із контрольною, знижувався у крові вміст IL-10. Так, на тлі стандартної терапії він ставав нижчим на 26,7 %

( $p < 0,001$ ), після імунокорекції – на 14,7 % ( $p < 0,01$ ). Звертає на себе увагу той факт, що на тлі стандартної терапії відмічалось більше зниження у крові вміст ІЛ-10, ніж після імунокорекції – на 14,1 % ( $p < 0,001$ ).

У свою чергу вміст у крові ІЛ-2 на тлі стандартної терапії порівняно із контрольною групою суттєво збільшувався – на 29,8 % ( $p < 0,001$ ) і був істотно вищим, ніж у групі, в якій застосовували імунокорекцію рекомбінантним ІЛ-2 – на 33,3 % ( $p < 0,001$ ). В останньому випадку рівень ІЛ-2 у крові практично не відрізнявся від аналогічного контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Через 1 добу після операції у крові основних груп відмічалось поступове накопичення продуктів ендогенної інтоксикації. Так, на тлі післяопераційної терапії, порівняно із контрольною групою, у крові обох основних груп статистично достовірно збільшувався ЕП: на 29,5 % на тлі стандартної терапії ( $p < 0,001$ ) та на 68,4 % після імунокорекції ( $p < 0,001$ ). В останньому випадку величина досліджуваного показника істотно переважала аналогічну групу хворих, яким проводили стандартну терапію (на 30,0 %,  $p < 0,001$ ).

Вміст у крові фракції  $MCM_{280}$  (табл. 4.4) не зазнавав істотних відхилень у основних групах порівняно із контрольною ( $p > 0,05$ ), проте відмічалась тенденція до більшої величини цього показника у хворих на тлі стандартної терапії, порівняно із групою пацієнтів, яким додатково проводили імунокорекцію (на 5,0 %,  $p < 0,10$ ).

Таблиця 4.4

**Показники ендогенної інтоксикації хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 1 добу після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
$MCM_{254}$ , ум.од.	457,9±14,0	469,8±13,7	421,1±5,5*	<0,01
$MCM_{280}$ , ум.од.	286,4±6,2	299,9±7,1	285,6±3,3	<0,10
ЕП, ум.од.	42,4±1,5	54,9±1,9***	71,4±0,9***	<0,001

Вміст у крові фракції  $MCM_{254}$  на тлі стандартної терапії практично не

відрізнявся від контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Проте, після включення у комплексне післяопераційне лікування імунотерапії величина досліджуваного показника статистично достовірно знижувалася й була на 8,0 % меншою, порівняно із контрольною групою ( $p < 0,05$ ) та на 10,4 % порівняно із групою, в якій проводили стандартну терапію ( $p < 0,01$ ).

Таким чином, у хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 1 добу післяопераційного періоду, порівняно із контрольною групою, на тлі стандартної терапії відмічається статистично достовірне зниження у крові вмісту  $CD_{22}$ , істотно зростає співвідношення  $CD_4/CD_8$ , збільшується у сироватці крові вміст Ig M та Ig G з тенденцією до підвищення концентрації у крові ЦІК та зниження СН-50. В цій групі у крові істотно зменшується вміст  $TNF-\alpha$ , IL-10 та збільшується – IL-2, відмічається підвищення ЕП.

Через 1 добу після однократного введення рекомбінантного IL-2 у складі комплексної післяопераційної терапії у хворих із гострим абдомінальним сепсисом, порівняно із контрольною групою, спостерігається статистично достовірне зниження вмісту у крові популяцій  $CD_{22}$ - і  $CD_{16}NK$  лімфоцитів і підвищення кількості  $CD_3$ - і  $CD_4$ -лімфоцитів із значним зростанням співвідношення  $CD_4/CD_8$ . Істотно збільшується у цій групі вміст у сироватці крові Ig G і ЦІК та зменшується рівень цитокінів: IL-1,  $TNF-\alpha$ , IL-10; значно зростає ЕП та відмічається статистично достовірне зниження фракції  $MCM_{254}$ .

Порівнюючи дослідні групи між собою, можна констатувати, що вже через 1 добу після включення у комплексну післяопераційну терапію рекомбінантного IL-2 у хворих із гострим абдомінальним сепсисом виявлено більший вміст у крові популяції  $CD_3$ -лімфоцитів та зниження  $CD_{16}NK$ . Серед факторів гуморального імунітету спостерігається нижчий рівень імуноглобулінів класів А, М, G та підвищений рівень ЦІК. У спектрі цитокінів у цій групі виявлено нижчий вміст IL-1,  $TNF-\alpha$ , IL-2 та вищий – IL-10. Серед показників ендогенної інтоксикації нижчими були в цій групі вміст у сироватці крові досліджуваних фракцій MCM та підвищений ЕП.

## 4.2. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 7 діб після імунокорекції

Через 7 днів післяопераційного періоду у хворих з гострим абдомінальним сепсисом яким проводили стандартну післяопераційну терапію (табл. 4.5) показники клітинного імунітету зазнавали відчутних змін. Так, вміст у крові популяції CD<sub>22</sub>-лімфоцитів, порівняно із контрольною групою, ставав нижчим на 21,8 % (p<0,001). У свою чергу, вміст популяції CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів ставав нижчим від контрольної групи на 22,1 % (p<0,01). Вміст популяції CD<sub>8</sub>-лімфоцитів, навпаки, підвищувався і перевищував контрольну групу на 16,5 % (p<0,001). Внаслідок цього співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> статистично достовірно знижувалося (на 17,9 %, p<0,001). Звертає на себе увагу той факт, що на 7 добу вміст у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів порівняно із контролем мав тенденцію до зниження p<0,10).

Таблиця 4.5

### Показники клітинного імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 7 діб після імунокорекції (M±m)

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
CD <sub>3</sub> , %	44,4±1,1	41,8±0,8 <sup>#</sup>	57,4±1,0 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>22</sub> , %	25,2±1,0	19,7±0,8 <sup>***</sup>	26,1±0,5	<0,001
CD <sub>16</sub> NK, %	16,3±1,1	12,7±0,4 <sup>**</sup>	17,3±0,4	<0,001
CD <sub>4</sub> , %	22,9±0,7	22,1±0,6	32,8±0,7 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>8</sub> , %	20,6±0,7	24,0±0,4 <sup>***</sup>	27,1±0,3 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	1,12±0,02	0,92±0,02 <sup>***</sup>	1,22±0,03 <sup>**</sup>	<0,001

На тлі застосування імунокорекції через 7 діб післяопераційного періоду вміст у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів порівняно із контрольною групою статистично достовірно підвищувався (на 29,3 %, p<0,001). Так само в цій

дослідній групі вищим від норми був і вміст у крові популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів (на 59,2 %,  $p < 0,001$ ) і CD<sub>8</sub>-лімфоцитів (на 31,6 %,  $p < 0,001$ ). Звертає на себе увагу нормалізація у крові вмісту популяцій CD<sub>22</sub>- і CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів, які порівняно із контрольною групою статистично достовірно не відрізнялися. Внаслідок цього співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> стосовно контрольної групи істотно підвищувалося – на 8,9 % ( $p < 0,05$ ).

Порівнюючи дослідні групи між собою, можна стверджувати, що величини вмісту усіх досліджуваних популяцій лімфоцитів у групі хворих, яким додатково у післяопераційному періоді застосовували імунокорекцію, виявилися статистично достовірно більшими, ніж у хворих, яким проводили стандартну терапію. Так, вміст популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів був більшим на 37,3 % ( $p < 0,001$ ), CD<sub>22</sub> – на 32,5 % ( $p < 0,001$ ), CD<sub>16</sub>NK – на 36,2 % ( $p < 0,001$ ), CD<sub>4</sub> – на 48,4 % ( $p < 0,001$ ) і CD<sub>8</sub> – на 32,6 % ( $p < 0,001$ ). Також у групі хворих з додатковою імунокорекцією більшим виявилось й співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> – на 32,6 % ( $p < 0,001$ ).

На тлі стандартної післяопераційної терапії через 7 днів рівень імуноглобулінів у крові, порівняно із контрольною групою, статистично достовірно знижувався (табл. 4.6). Так, вміст Ig A ставав меншим на 33,3 % ( $p < 0,001$ ), Ig M – на 31,7 % ( $p < 0,001$ ), Ig G – на 29,3 % ( $p < 0,001$ ). Зазначені зміни вмісту імуноглобулінів зумовили статистично достовірне збільшення у сироватці крові ЦК. Величина даного показника порівняно із контрольною групою була більшою на 92,6 % ( $p < 0,001$ ). Крім цього, у крові знижувався й рівень СН-50, який порівняно із контролем ставав меншим на 25,1 % ( $p < 0,001$ ).

У групі пацієнтів із гострим абдомінальним сепсисом, яким у післяопераційному періоді додатково проводили імунокорекцію, через 7 днів після операції вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів А і М теж був нижчим, ніж у контрольній групі: відповідно на 8,9 % ( $p < 0,01$ ) і на 27,8 % ( $p < 0,001$ ). Звертає на себе увагу той факт, що імунокорекція призвела до збільшення у сироватці крові Ig G, вміст якого переважав контрольну групу на

8,1 % ( $p < 0,05$ ), а також фактора неспецифічної резистентності СН-50, величина якого була більшою, ніж у контролі на 10,8 % ( $p < 0,10$ ). Попри такі відхилення цих показників у дослідній групі, в якій застосовувалася імунокорекція в комплексній післяопераційній терапії, рівень ЦІК теж був підвищеним і переважав контрольну групу на 44,2 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.6

**Показники гуморального імунітету та неспецифічної резистентності хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 7 діб після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	4,5±0,1	3,0±0,1 <sup>***</sup>	4,1±0,1 <sup>**</sup>	<0,001
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1,8±0,1	1,23±0,05 <sup>***</sup>	1,3±0,1 <sup>***</sup>	>0,05
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	9,9±0,2	7,0±0,2 <sup>***</sup>	10,7±0,3 <sup>*</sup>	<0,001
ЦІК, г·л <sup>-1</sup>	160,9±5,7	309,9±11,3 <sup>***</sup>	232,1±10,0 <sup>***</sup>	<0,001
СН-50, гем.од.	171,9±4,9	128,8±4,8 <sup>***</sup>	190,4±3,4 <sup>**</sup>	<0,001

Порівнюючи дослідні групи між собою, можна констатувати, що через 7 діб післяопераційної терапії застосування імунокорекції призвело до статистично достовірного збільшення вмісту в сироватці крові Ig A (на 36,7 %,  $p < 0,001$ ), Ig G (на 52,9 %,  $p < 0,001$ ), СН-50 (на 10,8 %,  $p < 0,001$ ). Звертає на себе увагу той факт, що на тлі імунокорекції істотно нижчим виявився вміст у сироватці крові ЦІК (на 25,1 %,  $p < 0,001$ ) та практично ідентичним, що й після застосування стандартної терапії – Ig M ( $p > 0,05$ ).

Стандартна терапія (табл. 4.7) через 7 днів післяопераційного періоду, порівняно із контрольною групою, зумовила істотне зростання у крові вмісту ІЛ-1 (на 18,5 %,  $p < 0,01$ ) та ІЛ-2 (на 42,9 %,  $p < 0,001$ ). В цих клінічних умовах відмічалось статистично достовірне зниження у крові TNF- $\alpha$  (на 42,5 %,  $p < 0,001$ ) та практично ідентична величина вмісту ІЛ-10 ( $p > 0,05$ ).

На тлі додаткової імунокорекції рекомбінантним ІЛ-2 рівень у крові ІЛ-1 нормалізувався і практично не відрізнявся від контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Величини вмісту у крові TNF- $\alpha$  та ІЛ-10 були нижчими від контролю відповідно на 47,6 % ( $p < 0,001$ ) та 13,5 % ( $p < 0,01$ ). Вміст у крові ІЛ-2 більш, ніж у 2 рази перевищував рівень контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.7

**Рівень цитокінів у сироватці крові хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 7 діб після імунокорекції (M $\pm$ m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
ІЛ-1, нг·л <sup>-1</sup>	59,4 $\pm$ 2,1	70,4 $\pm$ 2,5**	62,2 $\pm$ 2,0	<0,05
TNF- $\alpha$ , нг·л <sup>-1</sup>	25,4 $\pm$ 1,6	14,6 $\pm$ 0,5***	13,3 $\pm$ 0,3***	<0,05
ІЛ-10, нг·л <sup>-1</sup>	22,2 $\pm$ 1,1	23,3 $\pm$ 0,7	19,2 $\pm$ 0,6**	<0,001
ІЛ-2, нг·л <sup>-1</sup>	80,0 $\pm$ 1,5	114,3 $\pm$ 3,7***	160,9 $\pm$ 2,3***	<0,001

Порівнюючи дослідні групи між собою, встановлено, що через 7 діб післяопераційного періоду на тлі додаткового включення імунокорегувального препарату відмічався нижчий у крові вміст ІЛ-1, TNF- $\alpha$  та ІЛ-10 (відповідно на 11,6 %,  $p < 0,05$ ; на 8,9 %,  $p < 0,05$ ; на 17,6 %,  $p < 0,001$ ). Вміст ІЛ-2 в імунокорегованих хворих, як і слід було очікувати, був на 40,8 % більшим ( $p < 0,001$ ).

На тлі стандартної терапії через 7 днів післяопераційного періоду порівняно із контрольною групою у крові відмічався значно вищий рівень МСМ (табл. 4.8). Так фракція МСМ<sub>254</sub> перевищувала контроль на 37,0 % ( $p < 0,001$ ), МСМ<sub>280</sub> – на 52,8 % ( $p < 0,001$ ). Так само й вищим продовжував бути й ЕП – на 84,3 % ( $p < 0,001$ ).

Після застосування з імунокорегуючою метою рекомбінантного ІЛ-2 в комплексній післяопераційній терапії, порівняно із контролем, наставала нормалізація вмісту у крові МСМ<sub>254</sub>, дещо вищим виявилися вміст у крові МСМ<sub>280</sub> (на 9,8 %,  $p < 0,01$ ) та ЕП (на 46,9 %,  $p < 0,001$ ).



**Показники ендогенної інтоксикації хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 7 діб після імунокорекції (M±m).**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
MCM <sub>254</sub> , ум.од.	397,6±13,2	544,7±13,4 <sup>***</sup>	386,1±6,7	<0,001
MCM <sub>280</sub> , ум.од.	237,4±6,1	362,7±9,1 <sup>***</sup>	260,7±5,7 <sup>**</sup>	<0,001
ЕП, ум.од.	35,0±1,3	64,5±1,9 <sup>***</sup>	51,4±1,6 <sup>***</sup>	<0,001

Порівнюючи дослідні групи між собою, з'ясувалося, що величина усіх досліджуваних показників ендогенної інтоксикації була статистично достовірно нижчою у групі в комплексну післяопераційну терапію якої додатково був включений імунокорегуючий препарат рекомбінантний ІЛ-2: MCM<sub>254</sub> – на 29,1 % (p<0,001), MCM<sub>280</sub> – на 28,1 % (p<0,001), ЕП – на 20,3 % (p<0,001).

Таким чином, стандартна післяопераційна терапія хворих на гострий абдомінальний сепсис порівняно із контрольною групою, зумовлювала істотне зниження у крові вмісту популяцій CD<sub>22</sub><sup>-</sup> і CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів, практично не змінювався вміст CD<sub>3</sub><sup>-</sup> і CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, зростав вміст CD<sub>8</sub>-лімфоцитів, що призводило до зниження співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>. Крім цього у крові знижувався міст імуноглобулінів класів А, М і G та СН-50. Значно накопичувався у крові рівень ЦІК. Відмічалось також збільшення вмісту у крові ІЛ-1 та ІЛ-2, зниження вмісту TNF-α. У крові збільшеним виявився вміст показників ендогенної інтоксикації.

На тлі включення у комплексну післяопераційну терапію імунокорегуючого препарату рекомбінантного ІЛ-2 через 7 діб порівняно із контрольною групою збільшувався вміст у крові CD<sub>3</sub>, CD<sub>4</sub>, CD<sub>8</sub> та співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>. Нижчим був у сироватці крові вміст імуноглобулінів класів А та М, проте збільшувався вміст Іg G, вищим залишався у крові рівень ЦІК, зростав СН-50. Серед цитокінів у крові меншим був вміст TNF-α та ІЛ-10, значно зростав рівень ІЛ-2. У крові нормалізувався рівень MCM<sub>254</sub>, проте

більшими від контролю виявилися показники  $MCM_{280}$  та ЕП.

Порівнюючи групи між собою, можна констатувати, що додаткове застосування імунокорегуючої терапії на 7 добу післяопераційного періоду, порівняно із стандартною терапією, сприяє збільшення вмісту у крові усіх досліджуваних популяцій лімфоцитів ( $CD_3$ ,  $CD_{22}$ ,  $CD_{16}NK$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ) та співвідношення  $CD_4/CD_8$ , імуноглобулінів класів А та G, СН-50 на тлі нижчого вмісту в сироватці крові ЦІК, ІЛ-1, TNF- $\alpha$ , ІЛ-10 та істотно вищого – ІЛ-2, а також менших досліджуваних показників ендогенної інтоксикації.

### **4.3. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису через 14 діб після імунокорекції**

Через 14 днів післяопераційного періоду застосування стандартної терапії (табл. 4.9), порівняно із контрольною групою, зумовлювало тенденцію до зменшення у крові вмісту  $CD_3$ -популяції лімфоцитів (на 5,7 %,  $p < 0,10$ ), статистично достовірно знижувався рівень  $CD_{22}$ -,  $CD_{16}NK$ - та  $CD_4$ -популяції лімфоцитів (відповідно на 36,5, 34,6 і 20,4 %,  $p < 0,001$ ). Натомість, вміст у крові популяції  $CD_8$ -лімфоцитів на тлі стандартної терапії, порівняно із контролем, істотно підвищувався – на 36,6 % ( $p < 0,001$ ). Внаслідок цього, співвідношення  $CD_4/CD_8$  значно знижувалося і становило 59,0 % від рівня контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

Застосування імунокорекції в комплексній післяопераційній терапії хворих із гострим абдомінальним сепсисом, порівняно із контрольною групою, зумовлювало істотне зростання у крові усіх досліджуваних показників клітинного імунітету. Так, вміст у крові популяції  $CD_3$ -лімфоцитів збільшувався на 45,0 % ( $p < 0,001$ ),  $CD_{22}$ -лімфоцитів – на 21,7 % ( $p < 0,001$ ),  $CD_{16}NK$ -лімфоцитів – на 34,6 % ( $p < 0,001$ ),  $CD_4$ -лімфоцитів – на 78,8 % ( $p < 0,001$ ),  $CD_8$ -лімфоцитів – на 62,9 % ( $p < 0,001$ ). Співвідношення  $CD_4/CD_8$  – підвищувалося – на 9,4 % ( $p < 0,05$ ).

**Показники клітинного імунітету хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 14 діб після імунокорекції (M±m)**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
CD <sub>3</sub> , %	45,3±1,1	42,7±0,9 <sup>#</sup>	65,7±1,4 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>22</sub> , %	24,4±1,1	15,5±0,7 <sup>***</sup>	29,7±0,7 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>16</sub> NK, %	15,3±0,9	10,0±0,5 <sup>***</sup>	20,6±0,6 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>4</sub> , %	22,6±0,9	18,0±0,5 <sup>***</sup>	40,4±1,1 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>8</sub> , %	19,4±0,6	26,5±0,5 <sup>***</sup>	31,6±0,4 <sup>***</sup>	<0,001
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	1,17±0,03	0,69±0,02 <sup>***</sup>	1,28±0,04 <sup>*</sup>	<0,001

Застосування імунокорекції в комплексному післяопераційному лікуванні порівняно із групою пацієнтів, яким призначалася стандартна терапія, через 14 діб після операції зумовлювали значно вищий рівень усіх досліджуваних показників клітинного імунітету. Вміст у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів був вищим на 53,9 % (p<0,001), CD<sub>22</sub>-лімфоцитів – на 91,6 % (p<0,001), CD<sub>16</sub>NK- і CD<sub>4</sub>-лімфоцитів – більше, ніж у 2 рази (p<0,001), CD<sub>8</sub>-лімфоцитів – на 19,2 % (p<0,001). Співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> було вищим на 85,5 % (p<0,05).

Показники гуморального імунітету через 14 днів після операції (табл. 4.10) на тлі стандартної терапії порівняно із контролем змінювалися так: вміст імуноглобулінів класів А, М і G у сироватці крові виявився статистично достовірно нижчим (відповідно на 73,9, 49,4 і 57,6 %, p<0,001). Вміст у сироватці крові ЦІК переважав контроль більше, ніж у 3 рази (p<0,001). Концентрація у крові СН-50 виявилася зниженою на 30,0 % (p<0,001).

На 14 день післяопераційного періоду у хворих на гострий абдомінальний сепсис на тлі стандартно терапії порівняно із контрольною групою відмічалася нормалізація вмісту у крові ІЛ-1. Вміст інтерлейкінів TNF-α та ІЛ-2 виявилися статистично достовірно нижчими від рівня контролю (відповідно на 31,5 і 23,9 %, p<0,001).

$p < 0,001$ ). Вміст у крові ІЛ-10, навпаки був підвищеним – на 42,6 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.10

**Показники гуморального імунітету та неспецифічної резистентності хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 14 діб після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	4,6±0,1	1,2±0,1 <sup>***</sup>	4,5±0,1	<0,001
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	1,6±0,1	0,81±0,04 <sup>***</sup>	1,4±0,1	<0,001
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	11,8±0,3	5,0±0,2 <sup>***</sup>	11,2±0,3	<0,001
ЦК, г·л <sup>-1</sup>	104,1±7,7	331,7±17,1 <sup>***</sup>	167,0±8,2 <sup>***</sup>	<0,001
СН-50, гем.од.	157,4±3,4	110,1±4,9 <sup>***</sup>	216,6±5,5 <sup>***</sup>	<0,001

Застосування імунокорекції (табл. 4.11) в комплексній післяопераційній терапії, порівняно із контрольною групою, на 14 добу супроводжувалося статистично достовірно нижчим рівнем у крові ІЛ-1 (на 9,8 %,  $p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  (на 57,1 %,  $p < 0,001$ ), ІЛ-10 (на 20,2 %,  $p < 0,01$ ). Вміст у крові ІЛ-2, навпаки, виявився підвищеним (на 69,4 %,  $p < 0,001$ ).

Таблиця 4.11

**Рівень цитокінів сироватки крові хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 14 діб після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Контроль (n=27)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імунокорекція (n=55)	p
ІЛ-1, нг·л <sup>-1</sup>	49,8±1,7	49,4±1,0	44,9±1,7 <sup>*</sup>	<0,05
TNF- $\alpha$ , нг·л <sup>-1</sup>	23,8±1,5	16,3±0,5 <sup>***</sup>	10,2±0,3 <sup>***</sup>	<0,001
ІЛ-10, нг·л <sup>-1</sup>	18,8±1,2	26,8±0,7 <sup>***</sup>	15,0±0,6 <sup>**</sup>	<0,001
ІЛ-2, нг·л <sup>-1</sup>	76,6±1,4	58,3±1,0 <sup>***</sup>	129,8±3,7 <sup>***</sup>	<0,001

Порівнюючи вміст інтерлейкінів у крові обох основних груп на 14 добу післяопераційного періоду, можна констатувати, що на тлі імунокорекції

величини IL-1, TNF- $\alpha$  та IL-10 були статистично достовірно нижчими, ніж після стандартної терапії (відповідно на 9,1 %,  $p < 0,05$ ; на 37,4 %,  $p < 0,001$ ; на 44,0 %,  $p < 0,001$ ). У цій групі вміст у крові IL-2 продовжував бути більшим (більше, ніж у 2 рази,  $p < 0,001$ ).

Рівень ендогенної інтоксикації (табл. 4.12) на тлі стандартної терапії через 14 діб післяопераційного періоду, порівняно із контрольною групою, продовжував бути істотно вищим. Так, вміст у крові MСM<sub>254</sub> перевищував контроль на 74,9 % ( $p < 0,001$ ), MСM<sub>280</sub> – на 73,8 % ( $p < 0,001$ ), ЕП – у 2,4 рази ( $p < 0,001$ ).

У свою чергу після імуноткорекції в комплексній післяопераційній терапії вміст у крові молекул середньої маси значно знижувався і не відрізнявся від рівня контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Натомість ЕП продовжував залишатися підвищеним (на 42,4 %,  $p < 0,001$ ).

Порівнюючи дослідні групи між собою, видно, що на 14 добу досліджувані показники ендогенної інтоксикації після імуноткорекції виявилися статистично достовірно нижчими, ніж на тлі стандартної терапії: вміст у крові MСM<sub>254</sub> – на 44,4 % ( $p < 0,001$ ), MСM<sub>280</sub> – на 40,5 % ( $p < 0,001$ ), ЕП – на 39,4 % ( $p < 0,001$ ).

*Таблиця 4.12*

**Показники ендогенної інтоксикації хворих із гострим абдомінальним сепсисом через 14 діб після імуноткорекції (M $\pm$ m)**

Показник	Контроль (n=17)	Стандартна терапія (n=52)	Стандартна терапія + імуноткорекція (n=55)	p
MСM <sub>254</sub> , ум.од.	321,9 $\pm$ 11,3	563,0 $\pm$ 20,5***	312,3 $\pm$ 8,4	<0,001
MСM <sub>280</sub> , ум.од.	214,2 $\pm$ 7,3	372,2 $\pm$ 14,0***	221,9 $\pm$ 3,1	<0,001
ЕП, ум.од.	28,8 $\pm$ 1,2	67,7 $\pm$ 2,5***	41,0 $\pm$ 0,1***	<0,001

Таким чином, на 14 добу післяопераційного періоду у хворих на гострий абдомінальний сепсис, на тлі застосування стандартної післяопераційної терапії істотно знижуються показники клітинного імунітету: популяції CD<sub>22</sub><sup>-</sup>, CD<sub>16</sub>NK- та CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, на тлі збільшення популяції CD<sub>8</sub>-лімфоцитів та

співвідношення  $CD_4/CD_8$ . У цій дослідній групі нижчими є й показники гуморального імунітету та неспецифічної резистентності (Ig A, Ig M, Ig G, СН-50) на тлі істотного зростання у сироватці крові ЦК. Відмічається зниження вмісту у крові інтерлейкінів (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-2) та збільшення показників ендogenous інтоксикації (MCM<sub>254</sub>, MCM<sub>280</sub>, ЕП).

Застосування імунокорекції в комплексній післяопераційній терапії зумовлює вищий рівень показників клітинного імунітету та співвідношення  $CD_4/CD_8$ , на тлі нормалізації вмісту основних класів імуноглобулінів та молекул середньої маси, помірного збільшення у сироватці крові ЦК, ЕП та СН-50, зменшення вмісту у крові IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-10 та більшого рівня IL-2.

Порівняння обох основних груп виявило, що на 14 добу післяопераційного періоду після застосування імунокорекції відмічається вищий рівень показників клітинного імунітету та гуморального імунітету, неспецифічної резистентності, на тлі істотно нижчого рівня ЦК у сироватці крові, показників ендogenous інтоксикації, вмісту у крові досліджуваних інтерлейкінів та суттєво вищого рівня IL-2.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки. 1. У хворих із гострим абдомінальним сепсисом, через 1 добу післяопераційного періоду, порівняно із контрольною групою, на тлі стандартної терапії відмічається статистично достовірне зниження у крові вмісту  $CD_{22}$ , істотно зростає співвідношення  $CD_4/CD_8$ , збільшується у сироватці крові вміст Ig M та Ig G з тенденцією до підвищення концентрації у крові ЦК та зниження СН-50. В цій групі у крові істотно зменшується вміст TNF- $\alpha$ , IL-10 та збільшується – IL-2, відмічається підвищення ЕП.

2. Через 1 добу після однократного введення рекомбінантного IL-2 у складі комплексної післяопераційної терапії у хворих із гострим абдомінальним сепсисом, порівняно із контрольною групою, спостерігається статистично достовірне зниження вмісту у крові популяцій  $CD_{22}^-$  і  $CD_{16}NK$ -лімфоцитів і підвищення кількості  $CD_3^-$  і  $CD_4$ -лімфоцитів із значним зростанням співвідношення  $CD_4/CD_8$ . Істотно збільшується у цій групі вміст у сироватці крові Ig G і ЦК та зменшується рівень цитокінів: IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-10; значно

зростає ЕП та відмічається статистично достовірне зниження фракції  $MCM_{254}$ .

3. Порівнюючи дослідні групи між собою, встановлено, що через 1 добу після включення у комплексну післяопераційну терапію рекомбінантного ІЛ-2 у хворих із гострим абдомінальним сепсисом виявляється більший вміст у крові популяції  $CD_3$ -лімфоцитів та зниження  $CD_{16}NK$ . Серед факторів гуморального імунітету спостерігається нижчий рівень імуноглобулінів класів А, М, G та підвищений рівень ЦІК. У спектрі цитокінів у цій групі виявлено нижчий вміст ІЛ-1,  $TNF-\alpha$ , ІЛ-2 та вищий – ІЛ-

4. Через 7 діб післяопераційного періоду стандартна терапія хворих на гострий абдомінальний сепсис порівняно із контрольною групою, зумовлює істотне зниження у крові вмісту популяцій  $CD_{22}$ - і  $CD_{16}NK$ -лімфоцитів, практично не змінюється вміст  $CD_3$ - і  $CD_4$ -лімфоцитів, зростає вміст  $CD_8$ -лімфоцитів, що призводить до зниження співвідношення  $CD_4/CD_8$ . Крім цього, у крові знижується вміст імуноглобулінів класів А, М і G та СН-50, значно зростає у крові рівень ЦІК. Відмічається також збільшення вмісту у крові ІЛ-1 та ІЛ-2, зниження вмісту  $TNF-\alpha$ , накопичуються ендотоксини.

5. На тлі включення у комплексну післяопераційну терапію імунокорегувального препарату через 7 діб порівняно із контрольною групою збільшується вміст у крові  $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$  та співвідношення  $CD_4/CD_8$ . Нижчим у сироватці крові є вміст імуноглобулінів класів А та М, проте збільшується вміст Іg G, вищим залишається рівень ЦІК, зростає СН-50. Серед цитокінів у крові меншим є вміст  $TNF-\alpha$  та ІЛ-10, значно зростає рівень ІЛ-2. У крові нормалізується рівень  $MCM_{254}$ , проте більшими від контролю є показники  $MCM_{280}$  та ЕП.

6. Порівнюючи дослідну групи між собою, можна констатувати, що додаткове застосування імунокорегуючої терапії через 7 діб післяопераційного періоду, порівняно із стандартною терапією, сприяє збільшенню вмісту у крові всіх досліджуваних популяцій лімфоцитів ( $CD_3$ ,  $CD_{22}$ ,  $CD_{16}NK$ ,  $CD_4$ ,  $CD_8$ ) та співвідношення  $CD_4/CD_8$ , імуноглобулінів класів А та G, СН-50 на тлі нижчого вмісту в сироватці крові ЦІК, ІЛ-1,  $TNF-\alpha$ , ІЛ-10 та істотно вищого – ІЛ-2, а також менших показників ендогенної інтоксикації.

7. На 14 добу післяопераційного періоду у хворих на гострий абдомінальний сепсис на тлі застосування стандартної післяопераційної терапії істотно знижуються показники клітинного імунітету: популяції  $CD_{22}^{-}$ ,  $CD_{16}NK$ -та  $CD_4$ -лімфоцитів, на тлі збільшення популяції  $CD_8$ -лімфоцитів та співвідношення  $CD_4/CD_8$ . У цій дослідній групі нижчими є й показники гуморального імунітету та неспецифічної резистентності (Ig A, Ig M, Ig G, CH-50) на тлі істотного зростання у сироватці крові ЦІК. Відмічається зниження вмісту у крові інтерлейкінів (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-2) та збільшення показників ендогенної інтоксикації (MCM<sub>254</sub>, MCM<sub>280</sub>, ЕІІ).

8. Застосування імунокорекції в комплексній післяопераційній терапії через 14 діб зумовлює вищий рівень показників клітинного імунітету та співвідношення  $CD_4/CD_8$ , на тлі нормалізації вмісту основних класів імуноглобулінів та молекул середньої маси, помірного збільшення у сироватці крові ЦІК, ЕІІ та CH-50, зменшення вмісту у крові IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-10 та більшого рівня IL-2.

9. Порівняння обох основних груп виявило, що на 14 добу післяопераційного періоду після застосування імунокорекції відмічається вищий рівень показників клітинного імунітету та гуморального імунітету, неспецифічної резистентності на тлі істотно нижчого рівня ЦІК у сироватці крові, показників ендогенної інтоксикації, вмісту у крові досліджуваних інтерлейкінів та суттєво вищого рівня IL-2.

Наведені результати представлені у статтях, та висвітлені на конференції [278-280].



## РОЗДІЛ 5

### ВПЛИВ ІМУНОТЕРАПІЇ НА ПЕРЕБІГ ГОСТРОГО АБДОМІНАЛЬНОГО СЕПСИСУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЯЖКОСТІ СЕПСИСУ

#### 5.1 Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису різної тяжкості через 1 добу після імунокорекції

Як видно з табл. 5.1, вміст у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів через 1 добу після стандартної терапії практично не відрізнявся між хворими з різною тяжкістю сепсису. Відмічалася тенденція до зниження цього показника серед пацієнтів групи 2, порівняно із групою 1 тяжким сепсисом (на 14,3 %,  $p_1 < 0,10$ ). На тлі імунокорекції вміст у крові популяції CD<sub>3</sub> був практично однаковим між групами й перевищував аналогічний показник пацієнтів із стандартною терапією. Однак, лише у групі 2 він виявився статистично достовірним (на 22,6 %,  $p < 0,05$ ).

Вміст у крові популяції CD<sub>22</sub>-лімфоцитів на тлі стандартної терапії був практично однаковим у групах 1 і 3, проте у групі 2 досліджуваний показник виявився статистично достовірно меншим, ніж у групі 1 (на 22,7 %,  $p_1 < 0,01$ ). В умовах імунокорекції даний показник між групами із різною тяжкістю сепсису істотно не відрізнявся. Так само не було вірогідних відмінностей і між хворими, яким застосовували імунокорекцію та без неї. Звертає на себе увагу тенденція до меншої величини досліджуваного показника у групі 2 серед хворих із стандартною терапією, порівняно із аналогічною групою пацієнтів з імунокорекцією (на 13,4 %,  $p < 0,10$ ).

Вміст у крові популяції CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів на тлі стандартної терапії практично не відрізнявся у групах із різною тяжкістю сепсису.

Таблиця 5.1

**Показники клітинного імунітету у хворих на гострий абдомінальний сепсис  
різної тяжкості через 1 добу після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
1	2	3	4	5
CD <sub>3</sub> , %	Стандартна терапія	48,4±1,1	41,5±3,7 p <sub>1</sub> <0,10	46,2±1,6 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	50,4±0,7	50,9±0,7* p <sub>1</sub> >0,05	49,7±0,8 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>22</sub> , %	Стандартна терапія	25,1±1,2	19,4±1,4 p <sub>1</sub> <0,01	23,7±2,2 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	23,1±0,8	22,4±0,6 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> >0,05	22,1±1,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>16</sub> NK, %	Стандартна терапія	16,3±0,8	14,0±1,3 p <sub>1</sub> >0,05	14,5±1,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	13,6±0,4**	12,8±0,4 p <sub>1</sub> >0,05	14,3±0,7 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,10
CD <sub>4</sub> , %	Стандартна терапія	27,6±0,5	23,3±0,5 p <sub>1</sub> <0,001	25,5±1,7 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	27,6±0,4	26,4±0,6*** p <sub>1</sub> >0,05	24,4±1,2 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>8</sub> , %	Стандартна терапія	21,9±0,6	22,6±1,0 p <sub>1</sub> >0,05	21,0±1,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	22,5±0,6	22,1±0,6 p <sub>1</sub> >0,05	21,9±0,9 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	Стандартна терапія	1,283±0,043	1,049±0,037 p <sub>1</sub> <0,001	1,217±0,051 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	1,246±0,033	1,208±0,035** p <sub>1</sub> >0,05	1,122±0,046 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Примітки: 1. #,* – достовірність відмінностей показників пацієнтів з і без імунокорекції (# – p<0,10; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001). 2. p <sub>1</sub> – достовірність відмінностей показників стосовно пацієнтів із сепсисом. 3. p <sub>2</sub> – достовірність відмінностей показників стосовно пацієнтів із тяжким сепсисом. 4. n – число спостережень (стандартна терапія / стандартна терапія + імунокорекція)				

На тлі стандартної терапії з імунокорекцією вміст у крові популяції CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів теж не відрізнявся між групами з різною тяжкістю сепсису за винятком тенденції до меншої величини досліджуваного показника у групі 2, порівняно із групою 3 (на показник був дещо нижчим, проте тільки в першій групі результат виявився статистично достовірним (на 10,5 %, p<sub>2</sub><0,10). Порівнюючи досліджувані групи між собою, з'ясувалося, що на тлі імунокорекції вміст у крові даної популяції лімфоцитів виявився дещо нижчим, проте тільки у групі 1 він був статистично достовірним (на 16,6 %, p<0,01).

Вміст у крові популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів на тлі стандартної терапії у групі 2 виявився істотно меншим, ніж у групі 1 (на 15,6 %, p<sub>1</sub><0,001). Інших відмінностей не спостерігалось. Після імунокорекції відмічалось виражене зниження величини досліджуваного показника пропорційне до тяжкості сепсису, однак статистично достовірна відмінність спостерігалась між групами 1 і 3 (p<sub>1</sub><0,05). Порівнюючи групи з різними методами лікування між собою, з'ясувалося, що вміст у крові популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів лише у групі 2 на тлі імунокорекції був на 13,3 % більшим, ніж після самої стандартної терапії

( $p < 0,001$ ).

Вміст у крові популяції CD<sub>8</sub>-лімфоцитів як на тлі різних видів лікування, так і у групах з різною тяжкістю сепсису статистично достовірно не відрізнявся.

Зазначені відхилення вмісту популяцій лімфоцитів зумовили істотне зниження співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> у групі 2 порівняно із групою 1 на тлі стандартної терапії (на 18,9 %,  $p_1 < 0,001$ ) та у групі 3 порівняно із групою 1 на тлі імунокорекції (на 10,0 %,  $p_1 < 0,05$ ). Порівняння груп із різними методами лікування виявило статистично достовірно більший рівень співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> у групі 2 на тлі імунокорекції (на 15,2 %,  $p < 0,01$ ).

Вміст у сироватці крові Ig A через 1 добу після стандартної терапії (табл. 5.2) виявився істотно меншим у групі 2 порівняно із групою 1 (на 19,6 %,  $p_1 < 0,05$ ). На тлі імунокорекції досліджуваний показник теж був меншим у групі 2 порівняно із групою 1 – на 11,6 %,  $p_1 < 0,001$ ).

На тлі стандартної терапії вміст у сироватці крові Ig M у групах хворих із різним ступенем тяжкості сепсису практично не відрізнявся. Через 1 добу після введення Ронколейкіну вміст у сироватці крові цього імуноглобуліну був статистично достовірно нижчим порівняно із стандартною терапією: у групі 1 на 22,2 % ( $p < 0,01$ ), у групі 2 – на 43,8 % ( $p < 0,01$ ), у групі 3 – 41,2 % ( $p < 0,01$ ). Звертає на себе увагу той факт, що після імунокорекції вміст у сироватці крові Ig M на у групі 2 був статистично достовірно меншим, ніж у групі 1 (відповідно на 35,7 %,  $p_1 < 0,001$ ).

Вміст у сироватці крові Ig G серед пацієнтів, які одержували стандартну терапію, виявився найнижчим у групі 2 й достовірно був меншим у групі 1 (на 15,9 %,  $p_1 < 0,05$ ). На тлі імунокорекції вміст цього імуноглобуліну у групах 2 і 3 був більшим, ніж у групі 1, проте результат виявився статистично не достовірним. У той же час величина досліджуваного показника у цій групі була суттєво меншою, ніж після стандартної терапії (на 20,6 %,  $p < 0,001$ ).

Зазначені відхилення у вмісті імуноглобулінів у сироватці крові на тлі стандартної терапії зумовило істотне зростання вмісту у крові ЦК у пацієнтів групи 2, порівняно із групою 1. Після імунокорекції величина цього показника

достовірно переважала у групах 2 і 3, порівняно із групою 1 (відповідно на 65,7 і 66,7 %,  $p_{1-2} < 0,001$ ). Порівнюючи групи пацієнтів із різними методами лікування, встановлено, що імунокорекція зумовлювала істотно більший вміст

Таблиця 5.2

**Показники гуморального імунітету та неспецифічної резистентності у хворих на гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 1 добу після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	4,6±0,2	3,7±0,3 $p_1 < 0,05$	4,3±0,3 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	4,3±0,1	3,8±0,1 $p_1 < 0,001$	4,0±0,2 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	1,8±0,1	1,6±0,2 $p_1 > 0,05$	1,7±0,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	1,4±0,1 <sup>**</sup>	0,9±0,1 <sup>**</sup> $p_1 < 0,001$	1,0±0,2 <sup>**</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	10,7±0,4	9,0±0,6 $p_1 < 0,05$	9,5±0,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	8,5±0,3 <sup>***</sup>	9,2±0,6 $p_1 > 0,05$	9,2±0,9 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
ЦІК, ум.од.	Стандартна терапія	205,4±11,9	301,2±22,6 $p_1 < 0,001$	250,0±25,1 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	227,4±7,8	376,7±17,0 <sup>*</sup> $p_1 < 0,001$	379,0±15,9 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
СН-50, гем.од.	Стандартна терапія	179,0±5,5	117,0±6,8 $p_1 < 0,001$	153,6±10,7 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
	Стандартна терапія + імунокорекція	175,6±2,8	155,2±4,2 <sup>***</sup> $p_1 < 0,001$	159,1±8,5 $p_1 < 0,10$ $p_2 > 0,05$

у крові ЦІК у групах 2 і 3 (відповідно на 25,1 %,  $p < 0,05$  і на 51,6 %,  $p < 0,001$ ). Показник неспецифічної резистентності СН-50 після стандартної терапії виявився найменшим у групі 2 – порівняно із групою 1 на 34,6 % ( $p_1 < 0,001$ ), із групою 3 – на 23,8 % ( $p_2 < 0,001$ ). Вміст у крові цього показника був також істотно меншим у групі 3 порівняно із групою 1 (на 14,2 %,  $p_2 < 0,01$ ). Після імунотерапії вміст у крові СН-50 був найнижчим у групах 2 і 3 (відповідно на 11,6 %,  $p_1 < 0,001$  та на 9,4 %,  $p_1 < 0,10$ ). Порівняння пацієнтів із різними методами терапії виявило статистично достовірно більший рівень СН-50 на тлі імунокорекції у групі 2 (на 32,6 %,  $p < 0,001$ ).

Вміст у крові ІЛ-1 (табл. 5.3) через 1 добу після стандартної терапії істотно зростав пропорційно до тяжкості травми: у групі 2 він статистично достовірно перевищував групу 1 на 33,3 % ( $p_1 < 0,001$ ), у групі 3 був більшим, ніж у групі 1 на 56,2 % ( $p_1 < 0,001$ ), та групі 2 – на 18,3 % ( $p_2 < 0,05$ ). На тлі імунотерапії досліджуваний показник виявився статистично достовірно меншим, ніж на фоні стандартної терапії: у групі 1 – на 22,5 % ( $p < 0,001$ ), у групі 2 – на 26,0 % ( $p < 0,01$ ), у групі 3 – на 33,9 % ( $p < 0,001$ ). Крім цього, на тлі імунотерапії вміст у крові ІЛ-1 був істотно більшим у пацієнтів 2 та 3 груп, порівняно із першою (відповідно на 27,3 і 33,2 %,  $p_1 < 0,001$ ).

Вміст у крові TNF- $\alpha$  на тлі стандартної терапії із зростанням тяжкості сепсису зростав, проте тільки у групі 3 виявився статистично достовірно більшим, ніж у групі 1 – на 28,6 % ( $p_1 < 0,001$ ). Після імунокорекції вміст досліджуваного показника у крові виявився найбільшим у групі 2, який на 25,1 % переважав групу 1 ( $p_1 < 0,001$ ) і на 10,9 % – групу 3 ( $p_2 < 0,05$ ). Порівняння груп пацієнтів, які одержували різні види терапії, між собою виявило, що на тлі імунокорекції вміст у крові TNF- $\alpha$  у групах 1 і 3 виявився статистично достовірно меншим, ніж в аналогічних групах після стандартної терапії (відповідно на 21,1 і 30,8 %,  $p < 0,001$ ).

Таблиця 6.3

**Вміст інтерлейкінів у хворих на гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 1 добу після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
IL-1, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	100,6±2,7	134,1±9,9 p <sub>1</sub> <0,01	157,1±4,9 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	78,0±2,7***	99,3±2,7** p <sub>1</sub> <0,001	103,9±3,9*** p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
TNF-α, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	22,7±0,7	26,4±2,7 p <sub>1</sub> >0,05	29,2±1,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	17,9±0,1***	22,4±0,5 p <sub>1</sub> <0,001	20,2±0,7*** p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05
IL-10, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	17,9±0,4	23,7±0,9 p <sub>1</sub> <0,001	22,6±0,9 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	19,1±0,3*	27,2±0,3*** p <sub>1</sub> <0,001	24,3±0,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
IL-2, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	89,1±1,7	118,8±5,7 p <sub>1</sub> <0,001	110,5±7,8 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	74,8±0,4***	77,7±0,3*** p <sub>1</sub> <0,001	73,9±1,4*** p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05

Аналогічно більшим у пацієнтів зі стандартною терапією груп 2 і 3 із тяжчим сепсисом спостерігався вміст у крові IL-10. Порівняно із групою 1 він перевищував відповідно на 32,4 і 26,5 % (p<0,001). Після імунокорекції найбільший вміст у крові IL-10 виявився у групі 2, який був більшим, ніж у групі 1 на 42,4 % (p<sub>1</sub><0,001) і у групі 3 – на 11,9 % (p<sub>1</sub><0,001). Порівняння груп пацієнтів із різними методами терапії виявило істотне переважання вмісту у крові досліджуваного цитокіну серед хворих з імунокорекцією у групах 1 і 2 (відповідно на 6,7 %, p<0,05 і на 14,8 %, p<0,001).

Вміст у крові ІЛ-2 через 1 добу після стандартної терапії відмічався вищим у групах із тяжчим сепсисом: 2 та 3, ніж у 1 – відповідно на 33,3 % ( $p_1 < 0,001$ ) і на 24,0 % ( $p_1 < 0,05$ ). На тлі імунокорекції даний показник був істотно більшим у групі 2, який перевищував групу 1 ( $p_1 < 0,001$ ) і групу 3 ( $p_2 < 0,05$ ). Порівняння дослідних груп із різними методами лікування виявило істотно менший вміст у крові ІЛ-2 серед пацієнтів з імунокорекцією: у групі 1 на 16,0 % ( $p < 0,001$ ), у групі 2 – на 55,4 % ( $p < 0,001$ ), у групі 3 – на 56,9 % ( $p < 0,001$ ).

Зміни показників ендогенної інтоксикації у пацієнтів з різною тяжкістю сепсису через 1 добу після застосування різних методів корекції була такою (табл. 5.4). На тлі стандартної терапії вміст у крові МСМ<sub>254</sub> виявився найвищим у пацієнтів групи 2, який на 23,1 % перевищував групу 1 ( $p_1 < 0,01$ ). Після імунокорекції у пацієнтів з тяжчим сепсисом (групи 2 і 3), порівняно із групою 1 вміст цієї фракції МСМ був більшим (відповідно на 9,4 %,  $p_1 < 0,001$  і на 8,2 %,  $p_1 < 0,10$ ). Слід зауважити, що у групах пацієнтів з імунокорекцією через 1 добу від початку лікування вміст МСМ<sub>254</sub> у крові був нижчим, проте тільки у групі 2 статистично достовірним: на 16,5 % ( $p < 0,01$ ).

Аналогічно у пацієнтів зі стандартною терапією у групах 2 і 3 був вищим вміст у крові МСМ<sub>280</sub>, порівняно із групою 1 (відповідно на 19,4 %,  $p_1 < 0,001$  і на 16,9 % ( $p_1 < 0,10$ )). Величина цього показника у групі пацієнтів після імунокорекції статистично достовірно між групами пацієнтів із різною тяжкістю сепсису не відрізнялася. Звертає на себе увагу той факт, що на тлі імунокорекції у пацієнтів групи 2 вміст у крові МСМ<sub>280</sub> статистично достовірно був нижчим, ніж серед пацієнтів зі стандартною терапією (на 14,1 %,  $p < 0,001$ ).

У свою чергу ЕП у пацієнтів зі стандартною терапією виявився найбільшим у групі 2, який переважав групу 1 на 36,0 % ( $p_1 < 0,001$ ) і групу 3 – на 17,5 % ( $p_2 < 0,10$ ). Після імунокорекції досліджуваний показник суттєво виявився вищим у групах 2 і 3, порівняно із групою 1 (відповідно на 16,5 % ,  $p_1 < 0,001$  і на 9,8 % ,  $p_1 < 0,01$ ). Слід зауважити, що у всіх групах пацієнтів після імунокорекції досліджуваний показник виявився статистично достовірно більшим, ніж після стандартної терапії: у групі 1 – на 37,9 % ( $p < 0,001$ ), у групі 2 – на 18,1 % ( $p < 0,01$ ),



у групі 3 – на 30,8 % ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 5.4

**Вміст продуктів ендогенної інтоксикації у хворих на гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 1 добу після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
MCM <sub>254</sub> , ум.од.	Стандартна терапія	428,8±15,5	527,7±25,4 $p_1 < 0,01$	487,6±31,7 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	402,7±6,3	440,6±8,5** $p_1 < 0,001$	435,6±16,1 $p_1 < 0,10$ $p_2 > 0,05$
MCM <sub>280</sub> , ум.од.	Стандартна терапія	274,0±6,1	327,3±4,4 $p_1 < 0,001$	320,2±22,5 $p_1 < 0,10$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	287,2±5,8	281,1±3,7*** $p_1 > 0,05$	289,4±6,8 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
ЕП, ум.од.	Стандартна терапія	48,3±1,9	65,7±3,3 $p_1 < 0,001$	55,9±4,0 $p_1 < 0,10$ $p_2 < 0,10$
	Стандартна терапія + імунокорекція	66,6±1,0***	77,6±0,8** $p_1 < 0,001$	73,1±1,7*** $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$

У свою чергу ЕП у пацієнтів зі стандартною терапією виявився найбільшим у групі 2, який переважав групу 1 на 36,0 % ( $p_1 < 0,001$ ) і групу 3 – на 17,5 % ( $p_2 < 0,10$ ). Після імунокорекції досліджуваний показник суттєво виявився вищим у групах 2 і 3, порівняно із групою 1 (відповідно на 16,5 % ,  $p_1 < 0,001$  і на 9,8 % ,  $p_1 < 0,01$ ). Слід зауважити, що у всіх групах пацієнтів після імунокорекції досліджуваний показник виявився статистично достовірно більшим, ніж після стандартної терапії: у групі 1 – на 37,9 % ( $p < 0,001$ ), у групі 2 – на 18,1 % ( $p < 0,01$ ), у групі 3 – на 30,8 % ( $p < 0,001$ ).

Таким чином, через 1 добу після застосування стандартної терапії у крові пацієнтів з тяжким сепсисом (група 2) відмічається менший вміст популяції

CD<sub>22</sub>- і CD<sub>4</sub>-лімфоцитів та нижче співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, порівняно із хворими із сепсисом (група 1). Через 1 добу після введення Ронколейкіну у комплексній терапії у пацієнтів із септичним шоком (група 3) спостерігається тенденція до підвищення у крові популяції CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів, менший вміст популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів та нижче співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> порівняно із хворими з сепсисом (група 1). Порівнюючи показники клітинного імунітету між хворими, яким застосовували різні методи лікування, з'ясувалося, що у групі пацієнтів із тяжким сепсисом (група 2) на тлі імунотерапії спостерігається вищий вміст у крові популяції CD<sub>3</sub>- і CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, тенденція до більшого вмісту CD<sub>22</sub>-лімфоцитів, більше співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, а також нижчий вміст популяції CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів у пацієнтів з сепсисом (група 1).

Аналіз показників гуморального імунітету показав, що через 1 добу після стандартної терапії у хворих із тяжким сепсисом (група 2) достовірно меншим виявився вміст у сироватці крові Ig A, Ig G, СН-50 та більшим ЦІК, ніж у хворих із сепсисом (група 1). Вміст СН-50 у крові цих пацієнтів виявився нижчим і порівняно із пацієнтами з септичним шоком (група 3). Через 1 добу після початку імунотерапії вміст у сироватці крові Ig A, Ig M та СН-50 теж виявився найменшим у групі пацієнтів із тяжким сепсисом (група 2) порівняно із хворими з сепсисом (група 1). Вміст ЦІК у крові є найбільшим у пацієнтів з тяжкими проявами сепсису (групи 2 і 3), ніж із сепсисом (група 1). Порівняння пацієнтів із різними методами корекції не виявило істотних відмінностей між групами із сепсисом різної тяжкості за вмістом у сироватці крові Ig A. У той же час, вміст у сироватці крові Ig M виявився меншим серед пацієнтів груп 1 і 2, яким проводилася імунокорекція, Ig G – в аналогічних пацієнтів групи 1. Вміст у крові ЦІК, навпаки в пацієнтів з імунокорекцією груп 2 і 3 був істотно більшим. Вміст у крові СН-50 теж був більшим серед цих пацієнтів, проте тільки групи 2.

Вміст у крові інтерлейкінів із збільшенням тяжкості сепсису істотно зростає. Серед пацієнтів із стандартною терапією ця закономірність є статистично достовірною за ІЛ-1. Вміст у крові TNF-α достовірно більший у пацієнтів з септичним шоком (група 3) порівняно із сепсисом (група 1), ІЛ-10 та

IL-2 – істотно вищий у пацієнтів з тяжким сепсисом (групи 2 і 3), ніж із групою 1. Після застосування імунотерапії вміст у крові IL-1 суттєво більший у групах 2 і 3, ніж у групі 1. Вміст у крові інших цитокінів статистично достовірно домінував у групі пацієнтів із тяжким сепсисом (група 2). Порівняння пацієнтів із різними методами терапії показує, що вміст у крові більшості цитокінів (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-2) є нижчим серед пацієнтів, яким застосовували імюнокорекцію, практично в усіх групах із сепсисом різної тяжкості. В той же час вміст у крові IL-10 серед цих пацієнтів у групах 1 і 2, навпаки є вищим.

Показники ендогенної інтоксикації через 1 добу після стандартної терапії є істотно більшими серед пацієнтів із тяжким сепсисом (група 2). На тлі імюнокорекції аналогічна закономірність спостерігається за показниками MCM<sub>254</sub> та ЕП. Вміст у крові MCM<sub>280</sub> серед цих пацієнтів практично між групами з різною тяжкістю сепсису не відрізняється. Порівняння показників ендогенної інтоксикації серед пацієнтів із різними методами терапії показує, що вміст у крові MCM є достовірно вищим на тлі стандартної терапії у групі 2. У той же час ЕП переважає серед пацієнтів усіх груп, яким застосовували Ронколейкін.

## **5.2. Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису різної тяжкості через 7 діб після імюнокорекції**

Як видно з табл. 5.5, вміст у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів через 7 діб стандартної терапії був статистично достовірно меншим у пацієнтів 2 і 3 груп порівняно із групою 1 (відповідно на 12,5 і 9,5 %,  $p_1 < 0,01$ ). Через 7 днів після застосування імунотерапії відмінностей за величиною досліджуваного показника серед пацієнтів із різним ступенем тяжкості сепсису не спостерігалось.

У той же час в цій групі вміст у крові цієї популяції лімфоцитів виявився статистично достовірно більшим, ніж у пацієнтів на тлі стандартної терапії: у групі 1 на 31,3 %.  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 49,2 % ( $p < 0,001$ ); у групі 3 – на 39,6 % ( $p < 0,001$ ).

Через 7 діб стандартної терапії вміст у крові популяції CD<sub>22</sub>-лімфоцитів

виявився істотно меншим у групі 2 порівняно із групою 1 (на 28,5 %,  $p_1 < 0,001$ ). Після імунокорекції суттєвих відмінностей за величиною даного показника між групами з різною тяжкістю сепсису не спостерігалось. Разом з тим, у кожній групі серед цих пацієнтів вміст у крові популяції CD<sub>22</sub>-лімфоцитів був статистично достовірно більшим, ніж після стандартної терапії: у групі 1 – на 19,4 %,  $p < 0,01$ ; у групі 2 – на 63,3 % ( $p < 0,001$ ), у групі 3 – на 34,9 %,  $p < 0,001$ ). Вміст у крові популяції CD<sub>16</sub>NK-лімфоцитів на тлі стандартної терапії був статистично достовірно меншим у пацієнтів груп 2 і 3 порівняно із групою 1

Таблиця 5.5

**Показники клітинного імунітету у хворих на гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 7 діб після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
1	2	3	4	5
CD <sub>3</sub> , %	Стандартна терапія	44,1±1,1	38,6±1,3 $p_1 < 0,01$	39,9±1,2 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	58,0±1,6 <sup>***</sup>	57,6±1,5 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	55,7±1,8 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD <sub>22</sub> , %	Стандартна терапія	22,1±1,0	15,8±1,1 $p_1 < 0,001$	19,2±1,7 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	26,4±0,9 <sup>**</sup>	25,8±0,7 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	25,9±0,7 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD <sub>16</sub> NK, %	Стандартна терапія	14,1±0,5	11,4±0,7 $p_1 < 0,01$	11,3±0,7 $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
	Стандартна терапія + імунокорекція	16,9±0,6 <sup>***</sup>	17,6±0,7 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$	18,1±0,8 <sup>***</sup> $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5
CD <sub>4</sub> , %	Стандартна терапія	24,2±0,4	20,9±1,4 p <sub>1</sub> <0,05	19,5±1,2 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	34,1±0,9 <sup>***</sup>	32,3±1,4 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	29,8±1,7 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>8</sub> , %	Стандартна терапія	24,8±0,4	24,8±0,6 p <sub>1</sub> >0,05	21,6±1,0 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
	Стандартна терапія + імунокорекція	27,3±0,5 <sup>***</sup>	27,4±0,5 <sup>**</sup> p <sub>1</sub> >0,05	25,8±0,8 <sup>**</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	Стандартна терапія	0,986±0,025	0,841±0,053 p <sub>1</sub> <0,05	0,897±0,032 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	1,262±0,041 <sup>***</sup>	1,181±0,052 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	1,153±0,054 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

(відповідно на 19,1 і 19,8 %, p<sub>1</sub><0,01). Після імунокорекції істотних відмінностей між групами пацієнтів із різною тяжкістю сепсису не спостерігалось. Звертає на себе увагу той факт, що вміст у крові даного цитокіну серед пацієнтів з імунокорекцією був статистично достовірно більшим у всіх групах пацієнтів з різною тяжкістю сепсису в порівнянні з пацієнтами, що отримували стандартну терапію: у групі 1 – на 19,9 %, p<0,001; у групі 2 – на 54,4 %, p<0,001; у групі 3 – на 60,2 % (p<0,001).

Вміст у крові популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів та тлі стандартної терапії із збільшенням тяжкості сепсису знижувався, проте тільки відмінності між групами 1 і 3 виявилися статистично достовірними (p<sub>1</sub><0,01). На тлі імунокорекції картина була аналогічною, проте в цій групі величина досліджуваного показника виявилася істотно більшою у кожній групі пацієнтів з різною тяжкістю сепсису: у групі 1 – на 40,9 %, p<0,001; у групі 2 – на 54,5 % (p<0,001), у групі 3 – на 52,8 % (p<0,001).

На тлі стандартної терапії вміст у крові популяції CD<sub>8</sub>-лімфоцитів виявився найменшим у групі 3 порівняно із групами 1 і 2 (у середньому на 12,9 %, p<sub>1</sub>-

$p_2 < 0,01$ ). Після введення Ронколейкіну відмінностей за величиною досліджуваного показника між групами хворих із різною тяжкістю сепсису не спостерігалось. Як і за іншими показниками клітинного імунітету імунотерапія призводила до більшого вмісту у крові пацієнтів із різною тяжкістю сепсису популяції  $CD_8$ -лімфоцитів порівняно із стандартною терапією: у групі 1 – на 9,6 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 10,5 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – на 19,4 %,  $p < 0,001$ .

Як видно із табл. 5.6, на тлі стандартної терапії вміст у сироватці крові Ig A був статистично достовірно нижчим у групі 2 порівняно із групою 1 (на 21,1 %,  $p_1 < 0,05$ ). Аналогічна ситуація спостерігалася й на фоні імунокорекції, проте у кожній групі із різною тяжкістю сепсису досліджуваний показник виявився істотно більшим, ніж після стандартної терапії: у групі 1 – на 39,4 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 26,9 %,  $p < 0,01$ ; у групі 3 – на 41,4 %,  $p < 0,001$ ).

Вміст Ig M через 7 днів стандартної терапії між групами пацієнтів із різною тяжкістю сепсису статистично достовірно не відрізнявся. На тлі імунокорекції відмічався нижчий рівень досліджуваного показника у хворих з тяжким сепсисом (група 2 і 3) в порівнянні з групою 1 (відповідно на 36,7 %,  $p_1 < 0,001$  і на 17,7 %,  $p_1 < 0,05$ ).

Порівнюючи пацієнтів, які отримували різні методи терапії з'ясувалося, що після імунокорекції у групі 1 вміст у сироватці крові Ig M був суттєво більшим, ніж в аналогічній групі пацієнтів зі стандартним лікуванням (на 21,5 %,  $p < 0,05$ ). Вміст у сироватці крові Ig G після стандартної терапії знижувався із збільшенням тяжкості сепсису, проте тільки відмінності між групами 1 і 3 виявилися статистично достовірними ( $p_1 < 0,01$ ). Після імунокорекції у групах 2 і 3 величина досліджуваного показника виявилася істотно меншою, ніж у групі 1 (відповідно на 22,7 %,  $p_1 < 0,001$  і на 17,6 %,  $p_1 < 0,01$ ). В цих пацієнтів вміст у сироватці крові Ig G в кожній із груп з різною тяжкістю сепсису виявився суттєво більшим ніж в пацієнтів із стандартною терапією: у групі 1 – на 5,6 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 39,4 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – на 60,6 %,  $p < 0,001$ .

**Показники гуморального імунітету та неспецифічної резистентності у хворих на гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 7 діб після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	3,3±0,2	2,6±0,2 p <sub>1</sub> <0,05	2,9±0,2 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	4,6±0,1 <sup>***</sup>	3,3±0,1 <sup>**</sup> p <sub>1</sub> <0,001	4,1±0,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	1,3±0,1	1,1±0,1 p <sub>1</sub> >0,05	1,2±0,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	1,58±0,05 <sup>*</sup>	1,0±0,1 p <sub>1</sub> <0,001	1,3±0,1 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	7,6±0,3	6,6±0,6 p <sub>1</sub> >0,05	6,1±0,4 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	11,9±0,4 <sup>***</sup>	9,2±0,2 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	9,8±0,7 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ЦіК,	Стандартна терапія	268,2±9,6	340,7±24,2 p <sub>1</sub> <0,01	356,9±25,1 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	171,4±8,0 <sup>***</sup>	285,0±12,7 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <0,001	301,0±11,6 <sup>#</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
СН-50, гем.од.	Стандартна терапія	153,3±4,9	102,4±7,7 p <sub>1</sub> <0,001	110,2±7,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	204,5±4,3 <sup>***</sup>	180,0±4,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	171,3±6,6 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05

Вміст у крові ЦіК після стандартної терапія був найбільшим у групах 2 і 3 порівняно із групою 1 (відповідно на 27,0 %, p<sub>1</sub><0,01 і на 33,1 %, p<sub>1</sub><0,05). Після імунокорекції ситуація виявилася аналогічною. В цих пацієнтів вміст у крові ЦіК

у групах з різним ступенем сепсису був нижчим, ніж після стандартної терапії: у групі 1 – на 36,1 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 16,3 %,  $p < 0,05$ ; у групі 3 – на 15,7 % ( $p < 0,10$ ).

Показник неспецифічної резистентності СН-50 на тлі стандартної терапії був нижчим у пацієнтів у групах 2 і 3 порівняно із групою 3 (відповідно на 33,2 і 28,1 %,  $p_1 < 0,001$ ). Після імунокорекції ситуація у групах пацієнтів з різною тяжкістю сепсису була аналогічною, проте в кожній з них вміст у крові СН-50 виявився статистично достовірно більшим, ніж після стандартної терапії (у групі 1 – на 33,4 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 75,8 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – на 55,4 %,  $p < 0,001$ ).

Вміст у крові інтерлейкінів через 7 днів після застосування стандартної терапії та імунокорекції у пацієнтів з різною тяжкістю сепсису був таким (табл. 5.7). На тлі застосування стандартної терапії вміст у крові ІЛ-1 практично не відрізнявся між групами з різною тяжкістю сепсису. Відмічалася тенденція до більшої величини цього показника у хворих групи 2 порівняно із групою 1 (на 23,9 %,  $p_1 < 0,10$ ).

Після імунокорекції ситуація була аналогічною: у групі 2 досліджуваний показник був статистично достовірно більшим, ніж у групі 1 (на 23,6 %,  $p_1 < 0,01$ ). Порівнюючи пацієнтів із різними методами лікування, встановлено, що на тлі імунотерапії вміст у крові ІЛ-1 був меншим, проте тільки у групі 1 – статистично достовірним (на 14,0 %,  $p_1 < 0,05$ ).

Вміст у крові TNF- $\alpha$  після стандартної терапії практично не відрізнявся між групами пацієнтів із різною тяжкістю септичного шоку. На тлі імунокорекції даний показник був істотно більшим у групах 2 і 3, порівняно із групою 1 (відповідно на 37,5 і 22,5 %,  $p_1 < 0,001$ ). Порівнюючи групи хворих із різною тяжкістю сепсису та різними методами терапії між собою, встановлено, що тільки у групі 1 на тлі імунотерапії вміст у крові TNF- $\alpha$  виявився істотно меншим, ніж після стандартної терапії (на 22,8 %,  $p < 0,001$ ).



Таблиця 5.7

**Вміст інтерлейкінів у хворих на гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 7 діб після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
IL-1, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	65,6±2,3	81,3±7,5 p <sub>1</sub> <0,10	67,8±2,8 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	56,4±2,8*	69,7±2,8 p <sub>1</sub> <0,01	64,6±4,6 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
TNF-α, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	14,5±0,6	15,3±1,4 p <sub>1</sub> >0,05	14,0±1,2 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	11,2±0,2***	15,4±0,2 p <sub>1</sub> <0,001	15,1±0,8 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
IL-10, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	19,2±0,4	26,4±1,0 p <sub>1</sub> <0,001	28,1±1,0 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	15,6±0,6***	24,2±0,4* p <sub>1</sub> <0,001	19,7±1,4*** p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01
IL-2, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	98,1±2,7	131,1±6,7 p <sub>1</sub> <0,001	127,4±8,6 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	163,8±2,8***	161,4±5,1*** p <sub>1</sub> >0,05	152,4±2,7*** p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05

Вміст IL-10 серед пацієнтів з різними методами лікування збільшувався по мірі зростання тяжкості сепсису. Однак, на тлі стандартної терапії даний показник виявився статистично достовірно більшим у групах 2 і 3, порівняно із групою 1 (відповідно на 37,3 і 46,4 %, p<sub>1</sub><0,001). Після імунокорекції ситуація була аналогічною, причому в усіх групах, які відрізнялися за тяжкістю сепсису, величина досліджуваного показника виявилася статистично достовірно меншою, ніж після стандартної терапії: у групі 1 на 18,8 %, p<0,001; у групі 2 – на 8,3 %, p<0,05; у групі 3 – на 29,9 %, p<0,001).

Вміст у крові ІЛ-2 після стандартної терапії переважав у групах з тяжчим сепсисом: 2 та 3, порівняно із групою 1 (відповідно на 33,6 і 29,9 %,  $p_1 < 0,001$ ). На тлі імунотерапії вміст у крові ІЛ-2 виявився найменшим у групі 3 й статистично достовірно відрізнявся від групи 1 (на 7,0 %,  $p_1 < 0,01$ ). В усіх групах в умовах цього методу лікування досліджуваний показник був статистично достовірно більшим, ніж в аналогічних групах після імунотерапії: у групі 2 – на 67,0 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 23,1 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – на 19,6 %,  $p < 0,001$ ).

Серед показників ендогенної інтоксикації (табл. 5.8) вміст у крові МСМ<sub>254</sub> серед пацієнтів, що отримували стандартну терапію, виявився статистично достовірно більшим у групах 2 і 3, порівняно із групою 1 (відповідно на 12,9 і 19,1 %,  $p_1 < 0,05$ ). Після імюнокорекції Ронколейкіном ситуація була аналогічною, проте вміст у крові МСМ<sub>254</sub> серед груп пацієнтів з різною тяжкістю сепсису істотно був меншим, ніж на тлі стандартної терапії: у групі 1 – на 28,1 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 28,2 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – на 31,3 %,  $p < 0,001$ .

У свою чергу вміст у крові фракції МСМ<sub>280</sub> після стандартної терапії був найбільшим у групі 3 й статистично достовірно відрізнявся від групи 1 (на 21,2 %,  $p_1 < 0,01$ ). В умовах імюнокорекції істотних відмінностей між групами пацієнтів з різною тяжкістю сепсису за величиною даного показника не спостерігалось. Водночас серед груп цих пацієнтів вміст у крові МСМ<sub>280</sub> був істотно меншим, ніж після стандартної терапії: у групі 1 – на 23,4 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 29,2 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – на 34,0 %,  $p < 0,001$ ).

Величина ЕІІ серед пацієнтів з різними методами терапії виявилася найбільшою у групах з тяжчим сепсисом: 2 і 3, порівняно із групою 1. На тлі стандартної терапії відповідно на 14,7 % ( $p_1 < 0,10$ ) і на 15,7 % ( $p_1 < 0,05$ ), після імюнокорекції – на 19,9 % ( $p_1 < 0,05$ ) і на 21,8 % ( $p_1 < 0,01$ ). Величина ЕІІ, як і інші показники ендогенної інтоксикації, після імюнокорекції в усіх групах з різною тяжкістю сепсису була істотно меншою: у групі 1 – на 21,9 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 18,4 %,  $p < 0,05$ ; у групі 3 – на 17,8 %,  $p < 0,05$ .

Таким чином, через 7 діб стандартної терапії у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком (групи 2 і 3), порівняно із пацієнтами із сепсисом (група 1) відмічається істотно менший вміст у крові популяцій CD<sub>3</sub><sup>-</sup>, CD<sub>16</sub>NK<sup>-</sup>, CD<sub>4</sub>-лімф.

Таблиця 5.8

**Вміст продуктів ендогенної інтоксикації у хворих гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 7 діб після імунокорекції ( $M \pm m$ )**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
MCM <sub>254</sub> , ум.од.	Стандартна терапія	503,2±13,5	568,0±23,1 p <sub>1</sub> <0,05	599,5±35,0 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	362,0±9,4 <sup>***</sup>	407,8±9,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01	411,8±12,0 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
MCM <sub>280</sub> , ум.од.	Стандартна терапія	335,7±8,0	369,8±17,5 p <sub>1</sub> <0,10	406,8±23,7 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	257,1±10,5 <sup>***</sup>	261,9±5,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	268,4±10,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ЕП, ум.од.	Стандартна терапія	59,8±2,0	68,6±4,3 p <sub>1</sub> <0,10	69,2±4,1 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	46,7±1,9 <sup>***</sup>	56,0±3,0 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <0,05	56,9±3,2 <sup>*</sup> p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05

Рівень популяцій CD<sub>22</sub>-лімфоцитів найменший у пацієнтів із тяжким сепсисом (група 2), CD<sub>8</sub>-лімфоцитів – у хворих із септичним шоком (група 3). Внаслідок цього у пацієнтів із тяжким сепсисом (групи 2 і 3) істотно меншим стає співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>. Після семиденної імунотерапії показники клітинного імунітету практично не відрізняються у групах із сепсисом різної тяжкості, за виключенням вмісту у крові популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, яка є меншою у пацієнтів із септичним шоком (група 3). Звертає на себе увагу той факт, що на тлі імунокорекції вміст у крові досліджуваних фракцій лімфоцитів статистично достовірно більший, ніж після стандартної терапії.

Серед показників гуморального імунітету вміст у сироватці крові Ig A після стандартної терапії є найменшим у хворих із тяжким сепсисом (група 2), рівень Ig M практично не змінюється, в той час як Ig G – найнижчий в умовах

септичного шоку (група 3). Зазначені відхилення зумовлюють підвищення вмісту у крові ЦІК серед пацієнтів із тяжчим сепсисом (групи 2 і 3). В цих же групах найменшим є СН-50. Після імунокорекції вміст у сироватці крові досліджуваних імуноглобулінів суттєво менший у групах з тяжким сепсисом і септичним шоком, причому рівень Ig A та M на тлі тяжкого сепсису істотно нижчі, ніж в інших групах. Аналогічно у групах з тяжчим сепсисом більшим є вміст у крові ЦІК та меншим СН-50. В умовах імунокорекції більшість досліджуваних показників у групах із сепсисом різної тяжкості є статистично достовірно більшими. Виключення складає вміст у сироватці крові Ig M, який більший тільки у групі 1.

Семиденна стандартна терапія зумовлює зростання вмісту у крові IL-10 та IL-2 у групах з тяжчим сепсисом (групи 2 і 3) та зумовлює практично однаковий вміст IL-1 і TNF- $\alpha$  серед пацієнтів із сепсисом різної тяжкості. На тлі імунокорекції вміст у крові IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-10 статистично достовірно більший у пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком (групи 2 і 3), рівень IL-2 істотно переважає в пацієнтів з тяжким сепсисом (група 3). Вміст у крові IL-10 і IL-2 явно вищий у пацієнтів з імунокорекцією, а IL-1 і TNF- $\alpha$  – тільки у групі з сепсисом (група 1).

Аналогічно вищими на тлі семиденної стандартної терапії у групах із тяжчим сепсисом є досліджувані показники ендогенної інтоксикації. Після імунокорекції в цих групах є більшими тільки вміст у крові MСМ<sub>254</sub> та ЕІІ. Рівень MСМ<sub>280</sub> у групах з різною тяжкістю сепсису практично не відрізняється. Слід зауважити, що рівень ендогенної інтоксикації за величинами досліджуваних показників статистично достовірно нижчий у кожній групі з різною тяжкістю сепсису після імунокорекції, порівняно із стандартною терапією.

### **5.3 Особливості перебігу гострого абдомінального сепсису різної тяжкості через 14 діб після імунокорекції**

Через 14 діб після операції застосування стандартної терапії (табл. 5.9) супроводжувалося істотним зниженням показників клітинного імунітету у пацієнтів із тяжчим сепсисом (групах 1 і 2), порівняно із групою 1.

Таблиця 5.9

**Показники клітинного імунітету у хворих на гострий абдомінальний сепсис  
різної тяжкості через 14 діб після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
1	2	3	4	5
CD <sub>3</sub> , %	Стандартна терапія	46,3±1,0	39,8±1,1 p <sub>1</sub> <0,001	37,3±1,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	65,8±2,3 <sup>***</sup>	65,6±2,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	65,9±2,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>22</sub> , %	Стандартна терапія	18,0±0,9	12,1±0,6 p <sub>1</sub> <0,001	13,4±2,2 p <sub>1</sub> <0,10 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	29,9±1,1 <sup>***</sup>	29,4±1,2 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	29,9±1,4 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>16</sub> NK, %	Стандартна терапія	11,8±0,5	8,5±0,8 p <sub>1</sub> <0,01	7,4±0,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	20,1±0,9 <sup>***</sup>	20,6±0,7 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	21,9±0,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>4</sub> , %	Стандартна терапія	20,6±0,6	15,6±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	14,4±1,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	41,8±1,6 <sup>***</sup>	39,6±2,0 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	37,6±2,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>8</sub> , %	Стандартна терапія	27,0±0,4	27,6±0,8 p <sub>1</sub> >0,05	23,3±1,5 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	31,5±0,5 <sup>***</sup>	32,1±0,6 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	30,6±0,7 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>	Стандартна терапія	0,769±0,024	0,573±0,023 p <sub>1</sub> <0,001	0,629±0,055 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	1,335±0,054 <sup>***</sup>	1,232±0,057 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	1,230±0,068 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Так, вміст у крові популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів був нижчим відповідно на 14,0 і 19,4 %,  $p_1 < 0,001$ ; CD<sub>22</sub> – відповідно на 57,2 %,  $p_1 < 0,001$  і на 25,6 %,  $p_1 < 0,10$ ; CD<sub>16</sub>NK – відповідно на 28,0 %,  $p_1 < 0,01$  і на 37,3 %,  $p_1 < 0,001$ ; CD<sub>4</sub> – відповідно на 24,3 і 30,1 %,  $p_1 < 0,001$ . Вміст в цих пацієнтів у крові популяції CD<sub>8</sub>-лімфоцитів був мінімальним тільки у групі 3 – із септичним шоком. Внаслідок зазначених рівнів лімфоцитів співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> було істотно нижчим у групах 2 і 3, порівняно із групою 1: відповідно на 25,5 %,  $p_1 < 0,001$  і на 18,2 %,  $p_1 < 0,05$ . У свою чергу на тлі імунокорекції статистично значущих відмінностей за більшістю показників клітинного імунітету у пацієнтів із різною тяжкістю сепсису не спостерігалось. Виключення склав вміст у крові популяції CD<sub>4</sub>-лімфоцитів, який виявився статистично достовірно меншим у групі 3 порівняно із групою 1 (на 10,0 %,  $p_1 < 0,05$ ). Порівняння показників клітинного імунітету між пацієнтами із різними методами післяопераційної корекції показало, що у кожній із груп хворих із різною тяжкістю сепсису, яким виконували імунокорекцію, величини досліджуваних показників були статистично достовірно більшими, ніж а аналогічних групах пацієнтів із стандартною терапією.

У свою чергу показники гуморального імунітету (табл. 5.10) у хворих із стандартною терапією змінювалися так: вміст у сироватці крові Ig A був статистично достовірно меншим у групах 2 і 3 порівняно із групою 1 (у середньому на 35,7 %,  $p_1 < 0,05$ ). Аналогічні зміни відмічались й за величиною Ig G та показника неспецифічної резистентності СН-50. Рівень Ig M між групами із різною тяжкістю сепсису істотно не відрізнявся, той час, як вміст у крові ЦК у групах 2 і 3 виявився суттєво більшим, ніж у групі 1 (відповідно на 90,4 і 80,6 %,  $p_1 < 0,001$ ).

Після застосування імунокорекції у групах 2 і 3 показник гуморального імунітету та неспецифічної резистентності виявилися істотно меншими, ніж у групі 1: вміст у сироватці крові Ig A – відповідно на 10,6 %,  $p_1 < 0,01$  і на 6,4 %,  $p_1 < 0,05$ ; Ig M – відповідно на 39,4 і на 25,9 %,  $p_1 < 0,001$ ; Ig G – відповідно на 15,8%,  $p_1 < 0,01$

Таблиця 5.10

**Показники гуморального імунітету у хворих на гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 14 діб після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
Ig A, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	1,4±0,1	0,9±0,1 p <sub>1</sub> <0,01	0,9±0,1 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	4,7±0,1 <sup>***</sup>	4,2±0,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01	4,4±0,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05
Ig M, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	0,88±0,05	0,7±0,1 p <sub>1</sub> >0,05	0,8±0,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	1,7±0,1 <sup>***</sup>	1,03±0,05 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	1,26±0,02 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Ig G, г·л <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	5,9±0,2	4,1±0,3 p <sub>1</sub> <0,001	4,2±0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	12,0±0,5 <sup>***</sup>	10,1±0,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01	10,6±0,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,10 p <sub>2</sub> >0,05
ЦІК,	Стандартна терапія	234,4±9,4	446,4±17,4 p <sub>1</sub> <0,001	423,3±31,7 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	132,3±8,3 <sup>***</sup>	188,1±12,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	229,3±18,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,10
СН-50, гем.од.	Стандартна терапія	137,5±4,7	80,7±3,7 p <sub>1</sub> <0,001	80,0±4,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	230,8±8,9 <sup>***</sup>	204,3±7,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05	198,9±7,4 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,05

і на 11,7 %, p<sub>1</sub><0,10; СН-50 – відповідно на 11,5 %, p<sub>1</sub><0,05 і на 13,8 %, p<sub>1</sub><0,01. У свою чергу вміст у крові ЦІК був статистично достовірно більшим у групах з тяжчим сепсисом: 2 та 3, ніж у групі 1 (відповідно на 42,2 і 73,3 %, p<sub>1</sub><0,001).

Порівняння показників гуморального імунітету та неспецифічної резистентності

у групах хворих із різною тяжкістю сепсису після стандартної терапії та імунокорекції виявило, що застосування Ронколейкіну зумовлювало статистично достовірно більший рівень імуноглобулінів та СН-50 у кожній із досліджуваних груп пацієнтів. Вміст у крові ЦІК, навпаки після імунотерапії виявився істотно меншим: у групі 1 – на 43,6 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 57,9 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – відповідно на 45,8 %,  $p < 0,001$ .

Вміст інтерлейкінів у крові пацієнтів, яким застосовували стандартну терапію, показав (табл. 5.11), що за величинами ІЛ-1 та  $\text{TNF-}\alpha$  між групами хворих із різною тяжкістю сепсису статистично достовірних відмінностей не спостерігалось. Вміст у крові ІЛ-10 був істотно більшим у групах 2 і 3 порівняно із групою 1 (відповідно на 32,6 і 36,5 %,  $p_1 < 0,001$ ), а ІЛ-2 – мав тенденцію до меншої величини у групі 3 (на 8,3 %,  $p_1 < 0,10$ ).

Після імунокорекції вміст у крові ІЛ-1 у групі 2 був більшим, ніж у групі 1 (на 15,6 %,  $p_1 < 0,10$ ). Вміст у крові  $\text{TNF-}\alpha$  істотно переважав у групах 2 і 3, порівняно із групою 1 (відповідно на 44,7 і 27,0 %,  $p_1 < 0,001$ ). Аналогічні відхилення відмічались й за величиною ІЛ-10. Рівень ІЛ-2 між групами з різною тяжкістю сепсису істотно не відрізнявся.

Порівняння досліджуваних показників пацієнтів з різними методами післяопераційної корекції виявило, що у пацієнтів з імунокорекцією вміст у крові ІЛ-1 виявився статистично достовірно меншим у групі 1 (на 16,8 %,  $p < 0,01$ ).  $\text{TNF-}\alpha$  був істотно нижчим у всіх групах: у групі 1 – на 48,8 %,  $p < 0,001$ , у групі 2 – на 25,0 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – на 30,8 %,  $p < 0,01$ .

Аналогічно нижчим у цих пацієнтів виявився і вміст у крові ІЛ-10: у групі 1 – на 47,8 %,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – на 37,7 %,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – на 49,4 %,  $p < 0,001$ . У свою чергу вміст у крові ІЛ-2 в пацієнтів з імунокорекцією виявився статично достовірно більшим в усіх групах пацієнтів з різною тяжкістю сепсису: у групі 1 – у 2,15 раз,  $p < 0,001$ ; у групі 2 – у 2,30 раз,  $p < 0,001$ ; у групі 3 – у 2,32 раз,  $p < 0,001$ .



Таблиця 5.11

**Вміст інтерлейкінів у хворих на гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 14 діб після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
ІЛ-1, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	50,1±1,5	47,0±1,8 p <sub>1</sub> >0,05	51,0±2,2 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	41,7±2,6 <sup>**</sup>	48,2±2,3 p <sub>1</sub> <0,10	48,3±3,3 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
TNF-α, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	16,6±0,5	16,4±1,2 p <sub>1</sub> >0,05	15,6±1,6 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	8,5±0,2 <sup>***</sup>	12,3±0,3 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	10,8±0,6 <sup>**</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05
ІЛ-10, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	23,0±0,5	30,5±1,0 p <sub>1</sub> <0,001	31,4±1,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	12,0±0,7 <sup>***</sup>	19,0±0,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	15,9±1,4 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,10
ІЛ-2, пг·мл <sup>-1</sup>	Стандартна терапія	60,1±1,7	57,1±1,4 p <sub>1</sub> >0,05	55,1±2,2 p <sub>1</sub> <0,10 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	129,3±5,6 <sup>***</sup>	131,3±6,6 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05	128,0±8,5 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05

Як видно з табл. 5.12 усі досліджувані показники ендогенної інтоксикації через 14 днів стандартної терапії знаходились на високому рівні у групах 2 і 3, порівняно із групою 1: МСМ<sub>254</sub> – відповідно на 49,6 і 54,4 %, p<sub>1</sub><0,001; МСМ<sub>280</sub> – відповідно на 43,1 і 63,2 %, p<sub>1</sub><0,001; ЕП – відповідно на 46,6 і 48,4 %. Після імунотерапії ситуація була аналогічною за вмістом у крові МСМ<sub>254</sub>, які у групах 2 і 3 істотно перевищували групу 1 (відповідно на 15,1 і 23,0 %, p<sub>1</sub><0,001). Вміст МСМ<sub>280</sub> виявився статистично достовірно більшим тільки у групі 2, порівняно із групою 1 (на 6,6 %, p<sub>1</sub><0,05).

Таблиця 5.12

**Вміст продуктів ендогенної інтоксикації у хворих гострий абдомінальний сепсис різної тяжкості через 14 діб після імунокорекції (M±m)**

Показник	Спосіб корекції	Група 1 Сепсис (n = 25 / 27)	Група 2 Тяжкий сепсис (n = 14 / 18)	Група 3 Септ. шок (n = 13 / 10)
MCM <sub>254</sub> , ум.од.	Стандартна терапія	451,7±11,7	675,6±18,2 p <sub>1</sub> <0,001	697,3±49,5 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	286,8±13,6 <sup>***</sup>	330,0±9,8 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001	352,9±11,2 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
MCM <sub>280</sub> , ум.од.	Стандартна терапія	299,1±9,3	428,0±11,3 p <sub>1</sub> <0,001	488,2±33,1 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,10
	Стандартна терапія + імунокорекція	216,4±4,0 <sup>***</sup>	230,6±5,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,05	221,2±9,1 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05
ЕП, ум.од.	Стандартна терапія	55,2±1,9	80,9±3,5 p <sub>1</sub> <0,001	81,9±4,9 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05
	Стандартна терапія + імунокорекція	37,6±2,5 <sup>***</sup>	44,8±3,0 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,10	44,3±2,9 <sup>***</sup> p <sub>1</sub> <0,10 p <sub>2</sub> >0,05

ЕП мав лише тенденцію до більших величин у групах 2 і 3 порівняно із групою 1. Звертає на себе увагу той факт, що після імунокорекції досліджувані показники ендогенної інтоксикації виявилися статистично достовірно меншими у кожній із груп з різною тяжкістю сепсису, порівняно із аналогічними групами хворих, що одержували стандартну терапію: MCM<sub>254</sub> – у групі 1 – на 36,5 %, p<0,001; у групі 2 – на 51,2 %, p<0,001; у групі 3 – на 49,4 %, <0,001; MCM<sub>280</sub> – у групі 1 – на 27,6 %, p<0,001; у групі 2 – на 46,1 %, p<0,001; у групі 3 – на 54,7 %, <0,001; ЕП у групі 1 – на 31,9 %, p<0,001; у групі 2 – на 44,6 %, p<0,001; у групі 3 – на 45,9 %, p<0,001.

Таким чином, через 14 днів післяопераційного періоду у хворих, які отримували стандартну терапію відмічаються достовірно менші показники клітинного імунітету серед пацієнтів із тяжким сепсисом і септичним шоком

(групи 2 і 3), На тлі імунокорекції відмінності між групами із сепсисом різної тяжкості практично зникають, причому усі досліджувані показники є суттєво вищими, ніж в аналогічних групах пацієнтів зі стандартною терапією.

Аналогічна картина спостерігається у групах хворих зі стандартною терапією й за показниками гуморального імунітету та неспецифічної резистентності. Більшість з них у пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком суттєво менші, ніж у хворих із сепсисом. Виключення становить вміст у сироватці крові Ig M, який між групами пацієнтів з різною тяжкістю сепсису суттєво не відрізняється. Відповідно до цього у пацієнтів з тяжким сепсисом відмічається й вищий вміст у крові ЦК. На тлі імунотерапії ситуація аналогічна за усіма досліджуваними показниками, проте вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів A, M і G, а також СН-50 істотно вищий, ніж в аналогічних групах пацієнтів із стандартною терапією. Відповідно до цього, імунотерапія зумовлює й менший рівень ЦК.

Вміст більшості інтерлейкінів у хворих зі стандартною терапією істотно не відрізняється у групах із різною тяжкістю сепсису за виключенням ІЛ-10, вміст якого у крові істотно вищий у групах з тяжким сепсисом і септичним шоком. Після імунокорекції не відмічаються відмінності у групах хворих різною тяжкістю сепсису за вмістом у крові ІЛ-1 та ІЛ-2, в той час як рівень у крові TNF- $\alpha$  та ІЛ-10 у хворих з тяжким сепсисом більший. Звертає на себе увагу той факт, що імунокорекція призводить до суттєвого зниження вмісту у крові ІЛ-1 (у групі 1), TNF- $\alpha$ , ІЛ-1 (в усіх групах) та підвищення ІЛ-1 в усіх групах ІЛ-2.

Рівень ендогенної інтоксикації на тлі стандартної терапії був достовірно вищим серед пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком. Подібна картина відмічалася й серед груп пацієнтів, яким застосовували стандартну терапію, проте серед них у кожній із груп величини досліджуваних показників є значно нижчими, ніж у пацієнтів зі стандартною терапією.

#### **5.4. Вплив післяопераційної терапії на тривалість перебування у стаціонарі в залежності від тяжкості сепсису.**

Як видно з рис. 5.1, у хворих із сепсисом тривалість ліжкоднів була статистично достовірно меншою, ніж на тлі стандартної терапії (на 18,4 %,  $p < 0,05$ ).

У хворих із тяжким сепсисом тривалість ліжкоднів, незалежно від методу лікування була істотно більшою, ніж у пацієнтів із сепсисом: на тлі стандартної терапії – на 50,5 % ( $p \leq 0,05$ ), після імунокорекції – на 23,8 % ( $p \leq 0,05$ ). У ці групі пацієнтів застосування імунокорекції зумовило статистично достовірно меншу тривалість перебування у стаціонарі, ніж стандартна терапія (на 32,9 %,  $p < 0,001$ ).

У хворих із септичним шоком тривалість ліжкоднів була значно більшою. На тлі стандартної терапії вона перевищувала пацієнтів із сепсисом більше, ніж у 2 рази ( $p \leq 0,05$ ), а із тяжким сепсисом – на 40,0 %, проте цей результат був статистично не достовірним ( $p > 0,05$ ), що зумовлено значним варіаційним розкидом досліджуваного показника в цій групі. Після імунокорекції тривалість ліжкоднів у хворих із септичним шоком статистично достовірно перевищувала групу пацієнтів із сепсисом (у 2,0 рази,  $p \leq 0,05$ ), із септичним шоком – на 61,5 % ( $p \leq 0,05$ ). Імунокорекція зумовлювала й нижчу середню тривалість ліжко днів у хворих з тяжким сепсисом (на 22,6 %), проте результат статистично виявився не достовірним, що пов'язано із значною варіативністю досліджуваного показника у хворих із септичним шоком.

Таким чином, тривалість перебування у стаціонарі залежить від тяжкості сепсису. Із зростанням тяжкості сепсису, тривалість перебування у стаціонарі збільшується. Імунокорекція у хворих з різною тяжкістю сепсису зумовлювала зниження тривалості перебування хворих у стаціонарі: на тлі сепсису на 18,4 %, на тлі тяжкого сепсису – на 32,9 %, на тлі септичного шоку – на 22,6 %.

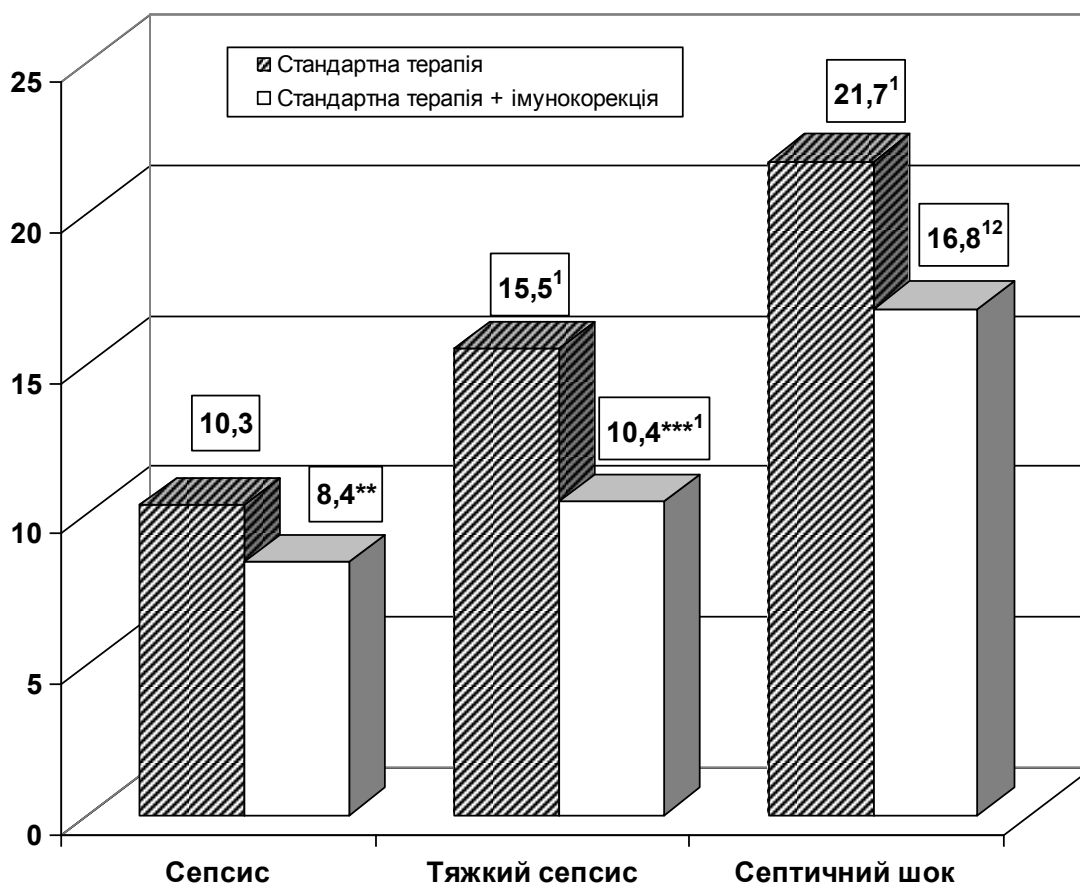


Рис. 5.1. Зміни числа ліжокднів в залежності від тяжкості стану пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом та застосування імунокорекції. (\* – достовірність відмінностей у групах (\*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ ); <sup>1</sup> – відмінності із групою з сепсисом достовірні ( $p \leq 0,05$ ); <sup>2</sup> – відмінності із групою з тяжким сепсисом достовірні ( $p \leq 0,05$ )).

На основі проведеного аналізу можна сформулювати такі проміжні висновки: 1. Через 1 добу після застосування стандартної терапії у крові пацієнтів з тяжким сепсисом відмічається менший вміст популяції  $CD_{22}^-$  і  $CD_4$ -лімфоцитів та нижче співвідношення  $CD_4/CD_8$ , порівняно із хворими із сепсисом. Через 1 добу після початку імунотерапії у пацієнтів із септичним шоком спостерігається менший вміст популяції  $CD_4$ -лімфоцитів та нижче співвідношення  $CD_4/CD_8$  порівняно із хворими з сепсисом. У групі пацієнтів із тяжким сепсисом на тлі імунотерапії вищим є вміст у крові популяції  $CD_3^-$  і  $CD_4$ -лімфоцитів, більше співвідношення  $CD_4/CD_8$ , а також нижчий вміст популяції  $CD_{16}NK$ -лімфоцитів у пацієнтів з сепсисом, порівняно із хворими, яким

застосовували стандартну терапію.

2. Через 1 добу після стандартної терапії у хворих із тяжким сепсисом достовірно меншим є вміст у сироватці крові Ig A, Ig G, СН-50 та більшим ЦІК, ніж у хворих із сепсисом. Вміст СН-50 у крові цих пацієнтів нижчий порівняно із пацієнтами з септичним шоком. Через 1 добу після введення Ронколейкіну вміст у сироватці крові Ig A, Ig M та СН-50 теж виявився найменшим у групі пацієнтів із тяжким сепсисом порівняно із хворими з сепсисом. Вміст ЦІК у крові є найбільшим у пацієнтів з тяжкими проявами сепсису, ніж із сепсисом. Порівняння пацієнтів із різними методами корекції не виявляє істотних відмінностей між групами із сепсисом різної тяжкості за вмістом у сироватці крові Ig A. У той же час, вміст у сироватці крові Ig M є меншим серед пацієнтів груп 1 і 2, яким проводилася імунокорекція, Ig G – в аналогічних пацієнтів групи 1. Вміст у крові ЦІК, навпаки в пацієнтів з імунокорекцією груп 2 і 3 – істотно більший. Вміст у крові СН-50 теж більший серед цих пацієнтів, проте тільки групи 2.

3. Через 1 добу післяопераційної терапії вміст у крові інтерлейкінів із збільшенням тяжкості сепсису істотно зростає. Серед пацієнтів із стандартною терапією ця закономірність є статистично достовірною за ІЛ-1. Вміст у крові TNF- $\alpha$  достовірно більший у пацієнтів з септичним шоком порівняно із сепсисом, ІЛ-10 та ІЛ-2 – істотно вищий у пацієнтів з тяжким сепсисом, ніж із групою 1. Після застосування імунотерапії вміст у крові ІЛ-1 суттєво більший у групах 2 і 3, ніж у групі 1. Вміст у крові інших цитокінів статистично достовірно домінує у групі пацієнтів із тяжким сепсисом. Порівняння пацієнтів із різними методами терапії показує, що вміст у крові більшості цитокінів (ІЛ-1, TNF- $\alpha$ , ІЛ-2) є нижчим серед пацієнтів, яким застосовували імунокорекцію, практично в усіх групах із сепсисом різної тяжкості. В той же час вміст у крові ІЛ-10 серед цих пацієнтів у групах 1 і 2, навпаки є вищим.

4. Показники ендогенної інтоксикації через 1 добу після стандартної терапії є істотно більшими серед пацієнтів із тяжким сепсисом. На тлі імунокорекції аналогічна закономірність спостерігається за показниками МСМ<sub>254</sub> та ЕІІ. Вміст у

крові  $MCM_{280}$  серед цих пацієнтів практично між групами з різною тяжкістю сепсису не відрізняється. Порівняння показників ендогенної інтоксикації серед пацієнтів із різними методами терапії показує, що вміст у крові  $MCM$  є достовірно вищим на тлі стандартної терапії у групі 2. У той же час ЕІІ переважає серед пацієнтів усіх груп, яким застосовували Ронколейкін.

5. Через 7 діб стандартної терапії у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком, порівняно із пацієнтами із сепсисом відмічається істотно менший вміст у крові популяцій  $CD_3^-$ ,  $CD_{16}NK^-$ ,  $CD_4$ -лімфоцитів. Рівень популяцій  $CD_{22}$ -лімфоцитів найменший у пацієнтів із тяжким сепсисом,  $CD_8$ -лімфоцитів – у хворих із септичним шоком. Внаслідок цього у пацієнтів із тяжким сепсисом істотно меншим стає співвідношення  $CD_4/CD_8$ . Після семиденної імунотерапії показники клітинного імунітету практично не відрізняються у групах із сепсисом різної тяжкості, за виключенням вмісту у крові популяції  $CD_4$ -лімфоцитів, яка є меншою у пацієнтів із септичним шоком. Звертає на себе увагу той факт, що на тлі імункорекції вміст у крові досліджуваних фракцій лімфоцитів статистично достовірно більший, ніж після стандартної терапії.

6. Серед показників гуморального імунітету вміст у сироватці крові  $Ig A$  після семиденної стандартної терапії є найменшим у хворих із тяжким сепсисом, рівень  $Ig M$  практично не змінюється, в той час як  $Ig G$  – найнижчий в умовах септичного шоку. Зазначені відхилення зумовлюють підвищення вмісту у крові ЦК серед пацієнтів із тяжким сепсисом. У цих же групах найменшим є  $CH-50$ . Після імункорекції вміст у сироватці крові досліджуваних імуноглобулінів суттєво менший у групах з тяжким сепсисом і септичним шоком, причому рівень  $Ig A$  та  $M$  на тлі тяжкого сепсису істотно нижчі, ніж в інших групах. Аналогічно у групах з тяжким сепсисом більшим є вміст у крові ЦК та меншим  $CH-50$ . В умовах імункорекції більшість досліджуваних показників у групах із сепсисом різної тяжкості є статистично достовірно більшими. Виключення складає вміст у сироватці крові  $Ig M$ , який більший тільки у групі 1.

7. Семиденна стандартна терапія зумовлює зростання вмісту у крові  $IL-10$  та  $IL-2$  у групах з тяжким сепсисом та зумовлює практично однаковий вміст  $IL-1$

і TNF- $\alpha$  серед пацієнтів із сепсисом різної тяжкості. На тлі імунокорекції вміст у крові IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-10 статистично достовірно більший у пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком, рівень IL-2 істотно переважає в пацієнтів з тяжким сепсисом. Вміст у крові IL-10 і IL-2 явно вищий у пацієнтів з імунокорекцією, а IL-1 і TNF- $\alpha$  – тільки у групі з сепсисом.

8. Вищими на тлі семиденної стандартної терапії у групах із тяжким сепсисом є досліджувані показники ендогенної інтоксикації. Після імунокорекції в цих групах є більшими тільки вміст у крові MСМ<sub>254</sub> та ЕІІ. Рівень MСМ<sub>280</sub> у групах з різною тяжкістю сепсису практично не відрізняється. Рівень ендогенної інтоксикації за величинами досліджуваних показників статистично достовірно нижчий у кожній групі з різною тяжкістю сепсису після імунокорекції, порівняно із стандартною терапією.

9. Через 14 днів післяопераційного періоду у хворих, які отримували стандартну терапію, відмічаються достовірно менші показники клітинного імунітету серед пацієнтів із тяжким сепсисом і септичним шоком. На тлі імунокорекції відмінності між групами із сепсисом різної тяжкості практично зникають, причому усі досліджувані показники є суттєво вищими, ніж в аналогічних групах пацієнтів зі стандартною терапією.

10. Через 14 днів стандартної терапії більшість показників гуморального імунітету та неспецифічної резистентності у пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком суттєво менші, ніж у хворих із сепсисом. Виключення становить вміст у сироватці крові Ig M, який між групами пацієнтів з різною тяжкістю сепсису суттєво не відрізняється. Відповідно до цього у пацієнтів з тяжким сепсисом відмічається й вищий вміст у крові ЦІК. На тлі імунотерапії ситуація аналогічна за усіма досліджуваними показниками, проте вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів А, М і G, а також СН-50 істотно вищий, ніж в аналогічних групах пацієнтів із стандартною терапією. Відповідно до цього, імунотерапія зумовлює й менший рівень ЦІК.

11. Через 14 днів стандартної терапії вміст більшості інтерлейкінів у крові істотно не відрізняється у групах із різною тяжкістю сепсису за виключенням ІІ-



10, вміст якого у крові істотно вищий у групах з тяжким сепсисом і септичним шоком. Після імунокорекції не відмічаються відмінності у групах хворих різною тяжкістю сепсису за вмістом у крові IL-1 та IL-2, в той час як рівень у крові TNF- $\alpha$  та IL-10 у хворих з тяжким сепсисом більший. Імунокорекція призводить до суттєвого зниження вмісту у крові IL-1 (у групі 1), TNF- $\alpha$ , IL-1 (в усіх групах) та підвищення в усіх групах IL-2.

12. Рівень ендогенної інтоксикації на тлі стандартної терапії був достовірно вищим серед пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком. Подібна картина відмічалася й серед груп пацієнтів, яким застосовували імунокорегувальну терапію, проте серед них у кожній із груп величини досліджуваних показників є значно нижчими, ніж у пацієнтів зі стандартною терапією.

13. Тривалість перебування у стаціонарі залежить від тяжкості сепсису. Із зростанням тяжкості сепсису, тривалість перебування у стаціонарі збільшується. Імунокорекція у хворих з різною тяжкістю сепсису зумовлює зниження тривалості перебування хворих у стаціонарі: на тлі сепсису на 18,4 %, на тлі тяжкого сепсису – на 32,9 %, на тлі септичного шоку – на 22,6 %.

Наведені у розділі дані опубліковані у наукових працях [283].

## РОЗДІЛ 6

### ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБНОЇ КОНТАМІНАЦІЇ ТА ЇЇ ЧУТЛИВІСТЬ ДО АНТИБІОТИКІВ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ АБДОМІНАЛЬНИМ СЕПСИСОМ

#### 6.1. Характер виділеної мікрофлори при бактеріологічному посіві ексудату з черевної порожнини і крові у хворих на гострий абдомінальний сепсис

6.1.1. Характер виділеної мікрофлори при бактеріологічному посіві ексудату з черевної порожнини. Із ексудату черевної порожнини 107 хворих із гострим абдомінальним сепсисом виділено факультативно-анаеробні та анаеробні мікроорганізми, які належали до 24 видів (табл. 6.1). З них 14 видів мікробів було грамнегативними (58,3 %), а 9 – грампозитивними (37,5 %). Один вид збудників було ідентифіковано як дріжджоподібні гриби роду *Candida* (4,2 %).

У більшості випадків (81,3 %) із вогнища інфекції висівали двох-, трьох- і чотирьохкомпонентні мікробні асоціації. Серед них переважали двохкомпонентні біотичні системи (56,1 % випадків). Монокультури було ізольовано від 18,7 % хворих.

Частіше за інших від хворих із цією патологією висівали бактерії, які належали до родини *Enterobacteriaceae*. Серед них домінувала *E. coli* – у 48,6 % хворих і *P. vulgaris* – у 10,3 % осіб. Майже від третини пацієнтів (31,8 %) у досліджуваному матеріалі були присутні грамнегативні анаероби, що не утворюють спори – *Bacteroides* spp., а у 15,9 % – *Prevotella* spp.

У 15,9 % випадків від хворих висівали умовно патогенні мікроби роду *Staphylococcus* – *S. aureus* та бактерії родів *Streptococcus* і *Enterococcus* (відповідно 12,1 % і 13,1 %). У 7,5 % випадків із матеріалу висівали

дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Таблиця 6.1

**Частота висівання мікроорганізмів у хворих із гострим абдомінальним сепсисом (n=107)**

Мікроорганізм	Частота виділення	
	абс.	%
<i>E. coli</i>	52	47,7
<i>Serratia spp.</i>	6	5,6
<i>Enterobacter spp.</i>	6	5,6
<i>Providencia spp.</i>	1	0,9
<i>Citrobacter spp.</i>	4	3,7
<i>Proteus spp.</i>	11	10,3
<i>Klebsiella spp.</i>	8	7,5
<i>Edwardsiella spp.</i>	2	1,9
<i>Morganella spp.</i>	1	0,9
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	2,8
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	1,9
<i>A. faecalis</i>	2	1,9
<i>Clostridium spp.</i>	3	2,8
<i>Bacteroides spp</i>	34	31,8
<i>Prevotella spp.</i>	17	15,9
<i>S. saprophyticus</i>	2	1,9
<i>S. aureus</i>	17	15,9
<i>S. epidermidis</i>	1	0,9
<i>Enterococcus spp.</i>	14	13,1
<i>Streptococcus B gr.</i>	13	12,1
<i>Sarcina</i>	3	2,8
<i>Peptococcus spp</i>	6	5,6
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	6	5,6
<i>C. albicans</i>	8	7,5

Крім частоти висівання окремих популяцій бактерій від хворих було проаналізовано склад мікробіоценозу досліджуваного матеріалу. Від обстежуваних хворих було висіяно 222 штами мікроорганізмів (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

**Мікробіоценоз перитонеального вмісту у хворих із гнійно-септичною патологією органів черевної порожнини (n=222)**

Мікроорганізм	Частота виділення	
	абс.	%
E. coli	52	23,4
Serratia spp.	6	2,7
Enterobacter spp.	6	2,7
Providencia spp.	1	0,5
Citrobacter spp.,	4	1,8
Proteus spp.	11	5,0
Klebsiella spp.	8	3,6
Edwardsiella spp.	2	0,9
Morganella spp.	1	0,5
Pseudomonas spp.	3	1,3
Acinetobacter spp.	2	0,9
Alcaligenes spp.	2	0,9
Clostridium spp.	3	1,3
Bacteroides spp	34	15,3
Prevotella spp.	17	7,7
S. saprophyticus	2	0,9
S. aureus	17	7,7
S. epidermidis	1	0,5
Enterococcus spp.	14	6,3
Streptococcus B gr.	13	5,8
Sarcina	3	1,3
Peptococcus spp	6	2,7
Peptostreptococcus spp.	6	2,7
C. albicans	8	3,6
Всього:	222	100,0

Домінуючими представниками мікробіоценозу перитонеального вмісту були мікроби родини Enterobacteriaceae (41,0 % бактеріальних популяцій

мікробного співтовариства). Серед них провідне положення займали *E. coli* – 23,4 %. Значно рідше висівали штами бактерій родів *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Providencia*, *Serratia* та ін.

До третини мікробіоценозу (29,7 %) формували анаеробні грампозитивні та грамнегативні мікроби – *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Clostridium* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. – відповідно 15,3%, 7,7%, 1,3%, 2,7% і 2,7 %. Мікроби роду *Staphylococcus* (*S. aureus*, *S. epidermidis* і *S. saprophyticus*) становили до 9,0 % мікробіоценозу, а *Enterococcus* spp. і  $\alpha$ -гемолітичні *Streptococcus* spp. групи В – відповідно 6,3 % і 5,8 %.

Аналіз бактеріального вмісту перитонеальної рідини від 17 хворих з гострою абдомінальною патологією ускладненою SIRS синдромом, показав що тільки у 7 з них (41,2 %) були наявні мікроорганізми. У 62,5 % випадків вони були представлені *E. coli*, а у 37,5 % – альфа-гемолітичними стрептококами. Цей феномен, на нашу думку, міг спостерігатися внаслідок транслокації мікроорганізмів через ушкоджені тканини у черевну порожнину.

6.1.2. Характер виділеної мікрофлори при бактеріологічному посіві крові. У 27 хворих з різними нозологічними формами гнійно-септичної патології органів черевної порожнини зроблено бактеріологічний посів крові для виявлення мікроорганізмів. Результати посіву виявилися негативними у 20 осіб (74,1 %). У 25,9 % випадків із крові висівали факультативно анаеробні бактерії: *S. aureus* – 71,4 % виділених штамів, а також *S. epidermidis* і *E. coli* (по 14,3 %).

## **6.2. Зміни мікробної флори черевної порожнини в залежності від нозологічної форми гострого абдомінального сепсису**

У подальшому проаналізовано частоту висівання мікроорганізмів з перитонеального ексудату у хворих із окремими нозологічними патологіями.

Так, від 21 хворого із апендицитом та апендикулярним абсцесом висіяно 50 штамів мікроорганізмів різних видів (табл. 7.3). Переважно це були двох- (52,4 % випадків) і трьохкомпонентні (42,8 % випадків) мікробні асоціації – 95,2 %.

Монокультура бактерій була висіяна від одного хворого (4,8 %).

Таблиця 6.3

**Частота висівання мікроорганізмів у хворих із деструктивним апендицитом та апендикулярним абсцесом (n=21)**

Мікроорганізм	Частота виділення	
	абс.	%
<i>E. coli</i>	9	42,9
<i>Enterobacter spp.</i>	3	14,3
<i>Citrobacter spp.</i>	1	4,8
<i>Proteus spp.</i>	1	4,8
<i>Klebsiella spp.</i>	2	9,5
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	4,8
<i>Clostridium spp.</i>	3	14,3
<i>Bacteroides spp</i>	14	66,7
<i>Prevotella spp.</i>	6	28,6
<i>S. aureus</i>	4	19,0
<i>Enterococcus spp.</i>	1	4,8
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	2	9,5
<i>C. albicans</i>	3	14,3

Переважно від цієї групи обслідуваних виділялися представники родини *Enterobacteriaceae* та неклостридіальні анаероби. Так, серед кишкової групи бактерій домінували *E. coli*, які було висіяно від 42,9 % хворих, друге місце посідали штами *Enterobacter* (14,3 %). Анаеробні мікроби родів *Bacteroides* знайдено в досліджуваному матеріалі від 66,7 %, *Prevotella* – 28,6 %, *Clostridium* – 14,3 %, а *Peptostreptococcus* – 9,5 % осіб.

Грампозитивні *Staphylococcus spp.* і *Enterococcus spp.* виділено відповідно від 19,0 % та 4,8 % хворих із цією патологією.

У групі хворих з гострим флегмонозним апендицитом ускладненим SIRS синдромом (8 осіб) тільки у 50,0 % випадків у перитонеальній рідині було

виявлено *E. coli*.

Від 17 хворих із холециститом і супутнім перитонітом виділено 33 штами бактерій різних видів (табл. 6.4). Як і в матеріалі від попередньої групи хворих у мікробіоценозі перитонеальної рідини переважали двох- і трьохкомпонентні асоціації мікробів, відповідно, 58,8 % і 17,7 % випадків. Однак від четвертої частини обстежених було висіяно етіологічний чинник у вигляді монокультури.

Таблиця 6.4

**Частота висівання мікроорганізмів у хворих із деструктивним холециститом і супутнім перитонітом (n=17)**

Мікроорганізм	Частота виділення	
	абс.	%
<i>E. coli</i>	2	11,8
<i>Citrobacter spp.</i>	1	5,9
<i>Proteus spp.</i>	2	11,8
<i>Klebsiella spp.</i>	2	11,8
<i>Pseudomonas spp.</i>	1	5,9
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	5,9
<i>Bacteroides spp.</i>	3	17,6
<i>S. saprophyticus</i>	1	5,9
<i>S. aureus</i>	5	29,4
<i>Enterococcus spp.</i>	2	11,8
<i>Streptococcus B gr.</i>	8	47,1
<i>Peptococcus spp.</i>	1	5,9
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	3	17,6
<i>C. albicans</i>	1	5,9

У перитонеальному ексудаті домінували мікроорганізми родів *Streptococcus* і *Enterococcus*, відповідно 47,1 % і 11,8 % випадків. Часто з матеріалу висівали представників родини *Enterobacteriaceae* (47,2 %), а також анаеробні *Bacteroides spp.* і *Peptostreptococcus spp.* (по 17,6 % осіб). Майже від 1/3 хворих у матеріалі було знайдено *S. aureus*.

Групу хворих із різними формами гострого холецистити ускладненими SIRS синдромом репрезентували 9 осіб. Тільки у трьох з них (33,3 % випадків) із

перитонеальної рідини було виділено умовно патогенні мікроорганізми, які було або представлено альфа-гемолітичними стрептококами (100,0 %), або асоціацією цих стрептококів із *E. coli*.

Від 44 хворих із перфоративною виразкою шлунка і 12-палої кишки та супутнім перитонітом було виділено 79 штамів анаеробних і факультативно-анаеробних штамів мікроорганізмів (табл. 6.5). Переважно вони формували двох і трьохкомпоненті асоціації в складі мікробіоценозу (у 68,2 % хворих), однак майже від третини хворих бактерії було ізольовано як монокультура (31,8 %).

Таблиця 6.5

**Частота висівання мікроорганізмів у хворих із перфоративною виразкою шлунка і 12-палої кишки та супутнім перитонітом (n=44)**

Мікроорганізм	Частота виділення	
	абс.	%
1	2	3
<i>E. coli</i>	26	59,1
<i>Serratia spp.</i>	5	11,4
<i>Enterobacter spp.</i>	3	6,8
<i>Providencia spp.</i>	1	2,3
<i>Citrobacter spp.</i>	1	2,3
<i>Proteus spp.</i>	6	13,6
<i>Klebsiella spp.</i>	3	6,8
<i>Edwardsiella spp.</i>	1	2,3
<i>Morganella spp.</i>	1	2,3
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	4,5
<i>A. faecalis</i>	2	4,5
<i>Bacteroides spp</i>	4	9,1
<i>Prevotella spp.</i>	4	9,1
<i>S. aureus</i>	3	6,8



## Продовження таблиці 6.5

1	2	3
<i>S. epidermidis</i>	1	2,3
<i>Enterococcus spp.</i>	7	15,9
<i>Streptococcus B gr.</i>	3	6,8
<i>Sarcina</i>	3	6,8
<i>Peptococcus spp</i>	2	4,5
<i>C. albicans</i>	1	2,3

При бактеріологічному дослідженні перитонеального ексудату 25 хворих з іншою гострою абдомінальною септичною патологією виділено 60 штамів факультативно анаеробних та анаеробних бактерій, дріжджоподібних грибів *Candida*, які належали до 15 видів (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

**Частота висівання мікроорганізмів у хворих із іншою гострою абдомінальною септичною патологією (n=25)**

Мікроорганізм	Частота виділення	
	абс.	%
1	2	3
<i>E. coli</i>	14	56,0
<i>Serratia spp.</i>	1	4,0
<i>Citrobacter spp.</i>	1	4,0
<i>Proteus spp.</i>	2	8,0
<i>Klebsiella spp.</i>	2	8,0
<i>Edwardsiella spp.</i>	1	4,0
<i>Bacteroides spp</i>	14	56,0
<i>Prevotella spp.</i>	7	28,0
<i>S. saprophyticus</i>	1	4,0
<i>S. aureus</i>	5	20,0

Продовження табл. 6.6

1	2	3
Enterococcus spp.	4	16,0
Streptococcus B gr.	2	8,0
Peptococcus spp	3	12,0
Peptostreptococcus spp.	1	4,0
C. albicans	2	8,0

Як і в попередніх групах хворих у досліджуваному матеріалі переважали асоціації мікробів, серед них 56,0 % належали до двокомпонентних, а 36,0 % – до трьохкомпонентних біотичних систем. Монокультуру бактерій було ізольовано лише від одного хворого (4,0 %).

З однаковою частотою від цієї групи хворих висівали штами *E. coli* та *Bacteroides spp.* (по 56,0 %). У матеріалі від 14 осіб (28,0 %) було знайдено *Prevotella spp.* У 20,0 % випадків виділяли *S. aureus.*, а в 16,0 % *Enterococcus spp.*

### **6.3. Чутливість окремих популяцій мікроорганізмів, виділених із перитонеальної рідини, до антибіотиків**

У подальшому було досліджено групу факультативно анаеробних мікроорганізмів (стафілококів, стрептококів, ентерококів, псевдомонад та представників родини *Enterobacteriaceae*), виділених із перитонеальної рідини хворих із різними клінічними формами перитонітів до антибіотиків за методом Кірбі-Бауера (дискодифузійним). В експерименті були використані стандартні диски із такими хіміопрепаратами: бензилпеніциліном (P), оксациліном (Ox), ампіциліном (A), цефепіном (Cpm), цефтріаксоном (Ci), еритроміцином (E), лінкоміцином (L), кліндаміцином (Cl), хлорамфе-ніколом (C), тетрацикліном (T), стрептоміцином (S), гентаміцином (G), амікацином (Ak), ципрофлоксацином

(Cf), левофлоксацином (Le), меропенемом (Mr).

Як показали результати проведених досліджень, стафілококи мали неоднаковий рівень чутливості до різних антибіотиків (табл. 6.7, 6.8). Ці мікроорганізми мали неоднаковий рівень чутливості до антибіотиків. Вони були достатньо чутливими до гентаміцину та ципрофлоксацину (85,0 %), цефепіму (75,0 %) та тетрацикліну (70,0 %). До оксациліну та хлорамфеніколу були чутливими відповідно 65,0 % і 55,0 % виділених штамів. Найнижчу чутливість мали стафілококи до лінкоміцину, еритроміцину, пеніциліну. Зокрема, 55,0 % виділених штамів були резистентними до лінкоміцину, 45,0 % – до пеніциліну і 30,0 % – до еритроміцину. Достатньо високою була частка помірно стійких ізолятів щодо еритроміцину (45,0 %), оксациліну (35,0 %), лінкоміцину (25,0 %).

Визначення антибіотикочутливості окремих видів стафілококів показало, що *S. epidermidis* мали високий рівень чутливості практично до всіх досліджуваних антибіотиків, у той час як 50,0 % штамів *S. saprophyticus* були резистентними до пеніциліну, еритроміцину, лінкоміцину та хлорамфеніколу.

Таблиця 6.7

**Антибіотикочутливість стафілококів, виділених із ексудату  
перитонеальної порожнини (%)**

Мікроорганізм		Антибіотик				
		P	Ox	Сpm	E	L
1		2	3	4	5	6
S. aureus (n = 17)	Ч	35,3	58,8	70,6	23,5	23,5
	П	11,8	41,2	17,6	41,2	17,7
	С	52,9	0,0	11,8	35,3	58,8

Продовження табл. 6.7

1	2	3	4	5	6	7
S. epidermidis (n = 1)	Ч	0,0	100,0	100,0	100,0	0,0
	П	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0
	С	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
S. saprophyticus (n = 2)	Ч	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0
	П	50,0	0,0	0,0	50,0	50,0
	С	50,0	0,0	0,0	50,0	50,0

Таблиця 6.8

**Антибіотикочутливість стафілококів, виділених із ексудату  
перитонеальної порожнини (%)**

Мікроорганізм		Антибіотик			
		С	Т	G	Cf
S. aureus (n = 17)	Ч	52,9	64,7	82,4	82,4
	П	11,8	0,0	0,0	5,8
	С	35,3	35,3	17,6	11,8
S. epidermidis (n = 1)	Ч	100,0	100,0	100,0	100,0
	П	0,0	0,0	0,0	0,0
	С	0,0	0,0	0,0	0,0
S. saprophyticus (n = 2)	Ч		100,0	100,0	100,0
	П	50,0	0,0	0,0	0,0
	С	50,0	0,0	0,0	0,0

Враховуючи частку коагулазопозитивних S. aureus у складі стафілококового угруповання (17 штамів із 20) саме вони визначали загальний рівень чутливості його до хіміопрепаратів. До 82,4 % S. aureus були чутливими до гентаміцину та ципрофлоксацину, 70,6 % – до цефепіму. Дещо менший рівень чутливості спостерігався щодо тетрацикліну (64,7 %), хлорамфеніколу (52,9 %). Проте високою була частка штамів, резистентних до пеніциліну (52,9 %), а також до лінкоміцину (58,8 %).

Частка помірно резистентних варіантів коливалася від 5,8 % для ципрофлоксацину до 41,2 % для оксациліну та еритроміцину.

Результати визначення антибіотикочутливості гемолітичних стрептококів групи В представлено в табл. 6.9.

Таблиця 6.9

**Антибіотикочутливість стрептококів, виділених із ексудату  
перитонеальної порожнини (%)**

Мікроорганізм		Антибіотик			
		Е	С	Сl	Le
Стрептококи групи В (n = 13)	Ч	84,6	76,9	100,0	100,0
	П	0,0	7,7	0,0	0,0
	С	15,4	15,4	0,0	0,0

Вони засвідчують, що ці мікроорганізми були переважно чутливі до досліджуваних препаратів. Однак до 15,4 % ізольованих штамів були резистентними до еритроміцину та хлорамфеніколу.

Серед виділених із досліджуваного матеріалу ентерококів були різні мікроорганізми за рівнем своєї антибіотикочутливості (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

**Антибіотикочутливість ентерококів, виділених із ексудату  
перитонеальної порожнини (%)**

Мікроорганізм		Антибіотик			
		Р	А	S	Cf
Enterococcus spp. (n = 14)	Ч	64,3	64,3	14,3	78,6
	П	7,1	14,3	0,0	0,0
	С	28,6	21,4	85,7	21,4

Найчутливішими вони були до ципрофлоксацину (78,6 %). До пеніциліну та ампіциліну зберігало чутливість 64,3 % штамів. Однак у цих коків спостерігався високий рівень стійкості до стрептоміцину (85,7 % штамів).

Проведені експерименти щодо вивчення антибіотикочутливості представників родини Enterobacteriaceae репрезентовані у табл. 6.11. Ці мікроорганізми були достатньо чутливими до ципрофлоксацину (89,0 % ізолятів), цефтріаксон (83,5 %), хлорамфеніколу (76,9 %) ампіциліну (71,4 %). Чутливими щодо тетрацикліну, гентаміцину та цефтріаксону були відповідно 69,2 %, 63,7 % і 62,6 % штамів. У той же час майже п'ята частина ентеробактерій була резистентною до ампіциліну, тетрацикліну, цефтріаксону, хлорамфеніколу та гентаміцину. Найвища частка помірно резистентних мікробів спостерігалась щодо цефтріаксону (19,8 %) та гентаміцину (18,7 %).

Штами *E. coli*, яка найчастіше висівалася з перитонеального ексудату хворих були високочутливими до ципрофлоксацину (92,4 % штамів), хлорамфеніколу та цефтріаксону, відповідно 86,6 % та 80,8 %. Середній рівень чутливості зберігали бактерії до тетрацикліну (75,0 %), цефалексину (69,2 %) і ампіциліну (67,3 %). До останнього препарату одночасно були резистентним 23,1 % кишкових паличок. Як і в цілому по групі ентеробактерій помірно резистентні ешерихії спостерігалися найчастіше щодо гентаміцину та цефтріаксону.

Клінічні штами мікробів роду *Proteus* були достатньо чутливими до ципрофлоксацину та цефтріаксону (81,8 %) і мали низьку чутливість до цефалексину (36,3 %) і гентаміцину (45,4 %).

Саме до останніх препаратів було виявлену й найбільшу кількість стійких варіантів протеїв – відповідно 45,5 % і 36,4 %.

Всі клінічні ізоляти *Providencia* spp. були чутливими до досліджуваних хіміопрепаратів. Штами клебсієл мали неоднаковий рівень антибіотикочутливості. Так, ці мікроорганізми переважно були чутливими до ципрофлоксацину (87,5 %), ампіциліну, цефтріаксону та гентаміцину (по 75,0 % штамів). Однак серед них часто зустрічалися стійкі до хлорамфеніколу (50,0 %) і тетрацикліну (37,5 %) варіанти мікробів. Чутливість до досліджуваних препаратів серед *Edwardsiella* spp. була вищою в порівнянні із *Citrobacter* spp, *Enterobacter* spp. та *Serratia* spp.

**Антибіотикочутливість представників родини Enterobacteriaceae,  
виділених із ексудату перитонеальної порожнини (%)**

Мікроорганізм		Антибіотик						
		A	Cpm	Ci	Cl	T	G	Cf
Citrobacter spp. (n = 4)	Ч	75,0	50,0	100,0	50,0	75,0	100,0	100,0
	П	0,0	25,0	0,0	25,5	25,0	0,0	0,0
	С	25,0	25,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0
Edwardsiella spp. (n = 2)	Ч	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	П	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	С	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Enterobacter spp. (n = 6)	Ч	83,3	33,4	100,0	83,3	66,6	83,3	66,6
	П	0,0	33,3	0,0	0,0	16,7	16,7	16,7
	С	16,7	33,3	0,0	16,7	16,7	0,0	16,7
E. coli (n = 52)	Ч	67,3	69,2	80,8	86,6	75,0	59,6	92,4
	П	9,6	23,1	13,4	3,8	9,6	25,0	3,8
	С	23,1	7,7	5,8	9,6	15,4	15,4	3,8
Klebsiella spp. (n = 8)	Ч	75,0	62,5	75,0	37,5	37,5	75,0	87,5
	П	0,0	12,5	25,0	12,5	25,0	0,0	12,5
	С	25,0	25,0	0,0	50,0	37,5	25,0	0,0
Morganella spp. (n = 1)	Ч	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	0,0
	П	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
	С	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Proteus spp. (n = 11)	Ч	72,7	36,3	81,8	63,6	63,6	45,4	81,8
	П	0,0	18,2	18,2	9,1	9,1	18,2	9,1
	С	27,3	45,5	0,0	27,3	27,3	36,4	9,1
Providencia spp. (n = 14)	Ч	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	П	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	С	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Serratia spp. (n = 6)	Ч	66,6	66,7	83,3	66,7	50,0	50,0	100,0
	П	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	0,0
	С	16,7	33,3	16,7	33,3	50,0	33,3	0,0

Всі ізольовані від хворих штами псевдомонад були чутливими до ципрофлоксацину, а понад третина з них (66,7 %) – до цефепіму та меропенему

(табл. 6.12).

Таблиця 6.12

**Антибіотикочутливість псевдомонад, виділених із ексудату  
перитонеальної порожнини (%)**

Мікроорганізм		Антибіотик				
		Срm	G	A	Cf	Mr
Pseudomonas spp. (n = 3)	Ч	66,7	33,3	33,3	100,0	66,7
	П	0,0	33,3	33,3	0,0	0,0
	С	33,3	33,4	33,4	0,0	33,3

Таким чином, проведені дослідження довели, що мікроорганізми (стафілококи, стрептококи, ентерококи, ентеробактерій та псевдомонади), які висіваються із перитонеального ексудату хворих на перитоніти мають різну чутливість до антибіотиків. Серед *Staphylococcus* spp. переважають штами, які є чутливими до ципрофлоксацину, гентаміцину, цефепіму. Відмічено високий рівень стійкості до лінкоміцину, пеніциліну, еритроміцину та хлорамфеніколу. Клінічні ізоляти стрептококів групи В переважно чутливі до досліджуваних препаратів, і серед них мало резистентних форм. Ентерококи були найчутливішими до ципрофлоксацину, пеніциліну, ампіциліну, однак мали високий рівень стійкості до стрептоміцину.

Різні види бактерій – представників родини Enterobacteriaceae, – зазвичай, відрізняються між собою за рівнем чутливості до хіміопрепаратів. Однак переважно вони зберігали достатньо високий рівень чутливості до ципрофлоксацину, цефтріаксону, хлорамфеніколу та ампіциліну.

*Pseudomonas* spp. за умов експерименту були чутливими до ципрофлоксацину, меропенему та цефалексину.

На основі проведених досліджень можна сформулювати такі проміжні висновки: 1. У більшості випадків у розвитку гострої абдомінальної септичної патології беруть участь полімікробні (двох-, трьох- і чотирьохкомпонентні) асоціації. Серед яких переважають двохкомпонентні біотичні системи.



2. Домінуючу нішу серед збудників гострого абдомінального сепсису займає грамнегативна флора, серед якої грамнегативні анаероби були виділені у третини досліджуваних хворих. У 7,5% хворих було висіяно дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

3. В більшості виділених штамів бактерій відмічалася висока чутливість до антибіотиків цефалоспоринового (III, IV покоління) та фторхінолонового ряду. Таким чином, дані препарати можна розглядати як такі що найбільш доцільні для емпіричної антибіотикотерапії, до моменту виділення виду збудника гострої абдомінальної патології.

Одержані результати опубліковані у статтях [282].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Не дивлячись на подальше технічне удосконалення методик хірургічного лікування, впровадження в практику антибактеріальних препаратів нових поколінь, результати лікування хворих на гнійно-запальну патологію органів черевної порожнини залишаються незадовільними [1, 2]. 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 % [3-5].

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 % [6-8].

Ще донедавна вважалося, що інфекція є загальною ініціюючою або проміжною ланкою процесів, які індукують розвиток синдрому поліорганної недостатності [9], а початкова його стадія – рання ознака сепсису [10]. У 67-75 % померлих при поліорганній недостатності на автопсії виявлено інтраабдомінальні абсцеси, або їх недостатньо сановані “залишки”. У зв’язку з цим постульовано, що синдром поліорганної недостатності / поліорганної дисфункції неясної етіології у хірургічних хворих є суттєвим індикатором наявності у них недиагностованого вогнища інфекції [11].

Проте, тепер синдром поліорганної недостатності розуміють як важку неспецифічну стрес-реакцію організму, при якій розвивається недостатність двох і більше функціональних систем на тлі універсального ураження всіх органів і тканин агресивними медіаторами критичного стану з тимчасовим переважанням симптомів тієї або іншої органної недостатності – легеневої, серцевої, ниркової та ін. [12].

Вважають, що його розвиток є наслідком синдрому системної запальної відповіді [16], який характеризується секрецією прозапальних цитокінів, активуванням і взаємодією лейкоцитів та клітин ендотелію [17, 18].

Отже, суттєву роль в ініціюванні поліорганної недостатності в токсичній

та термінальній стадіях гострого поширеного перитоніту відводять змінам вмісту цитокінів у крові та зумовленим ними відхиленням клітинного і гуморального імунітету – чинників розвитку вторинного імунодефіциту та синдрому ендогенної інтоксикації [19, 20]. Проте їх відхилення в динаміці післяопераційного періоду вивчені недостатньо, немає переконливих даних про вплив в цих умовах рекомбінантного інтерлейкіну-2, який відіграє одну з ключових ролей в перебігу післяопераційного періоду як протизапальний цитокін.

У зв'язку з цим, метою нашої роботи стало: покращити результати хірургічного лікування хворих на гострий абдомінальний сепсис шляхом вдосконалення методу санації первинного вогнища ураження в комбінації з імунокорегувальною терапією.

На першому етапі було вивчено нозологічну структуру гострого абдомінального сепсису. Результати досліджень показали, що найчисельніша група – це хворі з перфоративною виразкою шлунка та дванадцятипалої кишки (32,8 %) обстежених. Перфоративна виразка 12 палої кишки мала місце у 28 пацієнтів, що склало 63,6 %, серед них у 21 хворих – розлитий перитоніт, 7 хворих – тотальний перитоніт. Перфоративну виразку шлунка було діагностовано у 16 хворих, що склало 36,4 %. Серед них 13 хворих з розлитим перитонітом та 3 хворих з тотальним перитонітом.

Наступну групу за частотою склали хворі на гострий апендицит (25,4 % пацієнтів). З них з місцевим необмеженим перитонітом було 12 хворих, з дифузним перитонітом – 1 хворий, з розлитим перитонітом – 12 хворих та 9 хворих з тотальним перитонітом.

Хворі на гострий холецистит склали третю групу за розповсюдженістю (23,1 %), Серед них гострий холецистит ускладнений місцевим необмеженим перитонітом – 14 хворих, ускладнений розлитим перитонітом-15 хворих, тотальний перитоніт було діагностовано у 2 хворих.

Отже, домінуючими нозологіями, що можуть призвести до гострого абдомінального сепсису, є перфоративна виразка шлунка і дванадцятипалої кишки (32,8 %), гострий гангренозно перфоративний апендицит (25,4 %), гострий

гангренозно перфоративний холецистит (23,1 %), що дозволило сформулювати перший висновок.

Наступним нашим завданням було: розробити новий спосіб санації черевної порожнини у хворих на гострий абдомінальний сепсис та дослідити його ефективність за клінічним перебігом, станом імунологічної резистентності, цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації на 1, 7 і 14 доби післяопераційного періоду.

Враховуючи мікробний чинник, що є одним із основних в патогенезі гострого абдомінального сепсису, нами було модифіковано методику санації черевної порожнини шляхом попередньої фотомодифікації ультрафіолетовими променями стерильного 0,9 % розчином натрію хлориду. В основі механізму дії такого розчину, лежить поява активних форм кисню.

Дослідження показали, що на першу добу післяопераційного періоду застосування запропонованого нами методу санації вогнища ураження практично не впливало на показники клітинного імунітету. Як і у групі зі стандартною санацією вогнища ураження, відмічалось статистично достовірне збільшення, порівняно із контрольною групою, вмісту в сироватці крові імуноглобулінів класів А, М та G, вірогідно зростав вміст прозапальних інтерлейкінів ІЛ-2, TNF- $\alpha$  та знижувався – протизапального ІЛ-10, що відображало захисну реакцію організму на мікробне запалення [14]. Збільшувався рівень ендогенної інтоксикації, про що свідчило зростання ЕП (в середньому на 26,6 %,  $p < 0,05$ ). Привертає увагу той факт, що порівняно із групою, де лаваж виконували неопроміненим фізіологічним розчином, у сироватці крові пацієнтів меншим виявився вміст ІЛ-1, який практично не відрізнявся від контрольної групи, та рівень МСМ<sub>280</sub>. Даний факт свідчить про те, що запропонований метод санації вогнища ураження зменшує стимульоване зростання окремих прозапальних медіаторів і, очевидно, як наслідок, супроводжується нижчим рівнем ендогенної інтоксикації.

На сьому добу у пацієнтів, яким виконували перитонеальний лаваж стандартним та запропонованим методом, відмічалось практично однакове зниження вмісту у крові популяцій лімфоцитів: CD<sub>22</sub>, CD<sub>16</sub>NK. Однак в умовах

застосування опроміненого фізрозчину меншою мірою знижувався міст популяції  $CD_4$ , що призводило до меншого відхилення співвідношення  $CD_4/CD_8$ , і вказувало на вищу функціональну спроможність клітинного імунітету [41]. Серед показників гуморального імунітету у сироватці крові в обох групах аналогічно меншим ставав вміст Ig A, збільшувався вміст ЦІК (в середньому на 49,3 %,  $p < 0,001$ ) та СН-50. Звертає на себе увагу менше відхилення вмісту Ig G в пацієнтів на тлі розробленого методу санації черевної порожнини.

Вміст прозапальних цитокінів IL-1, TNF- $\alpha$  у сироватці крові обох груп статистично достовірно зменшувався, водночас рівень IL-2, навпаки, зростав. Відмічалася тенденція до зменшення вмісту протизапального цитокіну IL-10 на тлі введення опроміненого фізрозчину. Даний факт, очевидно, зумовлений феноменом компенсаторного синдрому протизапальної відповіді (CARS), який супроводжується зниженням рівня прозапальних цитокінів та зростанням – протизапальних. Це може призвести до зниження імунологічної відповіді на збудники нозокоміальних інфекцій за рахунок збільшення популяції T-супресорів [19]. В обох групах продовжував залишатися високим вміст у сироватці крові молекул середньої маси та ЕІІ.

На 14 добу на тлі стандартної терапії і лаважу черевної порожнини різними методами відмічалася статистично достовірне зниження показників клітинного імунітету на тлі істотного збільшення популяції  $CD_8$ -лімфоцитів (в середньому на 19,4 %,  $p < 0,01$ ), що призвело до значного зниження співвідношення  $CD_4/CD_8$  (в середньому на 37,8 %,  $p < 0,001$ ). За показниками гуморального імунітету відмічалася виражена імуносупресія, що супроводжувалася достовірним зниженням вмісту у сироватці крові основних класів імуноглобулінів та СН-50. Разом з тим, на тлі запропонованого методу санації менш вираженим було зростання вмісту у сироватці крові ЦІК. Ці відхилення, очевидно, були пов'язані зі значним зниженням вмісту у крові усіх досліджуваних прозапальних цитокінів. Рівень ендогенної інтоксикації в обох групах залишався високим.

На тлі розробленого методу санації черевної порожнини відмічалася більш виражене зменшення ознак ГАС, що зумовлювало зменшення тривалості

перебування пацієнтів у стаціонарі з  $(15,7 \pm 1,2)$  діб при звичайній санації вогнища ураження опроміненим фізрозчином до  $(13,0 \pm 0,9)$  діб ( $p < 0,10$ ).

На основі одержаних результатів був сформульований другий висновок: застосування розробленого методу санації черевної порожнини у хворих на гострий абдомінальний сепсис із застосуванням фотомодифікованого фізіологічного розчину на тлі стандартної післяопераційної терапії сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, з меншими відхиленнями від норми показників клітинного і гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації, зменшенням тривалості перебування хворих у стаціонарі, порівняно із санацією звичайним фізіологічним розчином.

Наступним завданням нашої роботи стало: з'ясувати динаміку клініко-лабораторних показників у хворих на гострий абдомінальний сепсис на тлі розробленого методу санації черевної порожнини в комбінації імунокорегувальною терапією.

Дослідження показали, що застосування імунотерапії в комплексному післяопераційному лікуванні хворих на ГАС разом із розробленим методом санації вогнища ураження супроводжувалося більш вираженим як клінічним, так і лабораторним ефектом (див. табл. 2). Особливо виражені позитивні відхилення відмічались починаючи із 7 доби післяопераційного періоду. У цій групі пацієнтів статистично достовірно більшим був вміст популяцій  $CD_{3-}$ ,  $CD_{22-}$ ,  $CD_{16}NK-$ ,  $CD_{4-}$  та  $CD_{8-}$  лімфоцитів, ніж у групах в яких виконували лаваж черевної порожнини без подальшої імунотерапії. Співвідношення  $CD_{4}/CD_{8}$  в середньому було на 28,6 % більшим, ніж у групах порівняння, й знаходилося на рівні контролю. Під впливом імунотерапії не відмічалось відхилень від контрольної групи і показників гуморального імунітету, а вміст СН-50 ставав істотно більшим (на 9,6 %,  $p < 0,05$ ). Важливим моментом динаміки цитокінів був той факт, що на тлі зниження вмісту в сироватці крові протизапальних цитокінів ІЛ-1 та  $TNF-\alpha$  у групі пацієнтів, що отримували імунокорекцію, наставало зниження вмісту і протизапального цитокіну ІЛ-10, в той час як у групах порівняння він знаходився на статистично достовірно більшому рівні, що сприяло зниженню імунного захисту (Минаев С.В., 2004). На тлі імунокорекції

значно вищим виявився й вміст у сироватці крові ІЛ-2.

На 14 добу на тлі ознак зниження імунологічної резистентності, особливо в пацієнтів, яким проводили звичайний лаваж на тлі стандартної терапії, застосування імунокорегувальної терапії сприяло стабільному вмісту компонентів клітинного і гуморального імунітету у крові, який був на рівні контролю, а за рівнем  $CD_3$ ,  $CD_4$ ,  $CD_4/CD_8$ , Ig A, Ig G та СР-50 статистично достовірно перевищував контроль ( $p < 0,05-0,001$ ). У цій групі відмічалася тенденція до меншої величини ЦК, істотно нижчим виявився вміст ІЛ-10, більшим – ІЛ-2. Привертає увагу той факт, що імунотерапія призводила до значного зниження ендогенної інтоксикації за вмістом у крові  $MCM_{254}$  і  $MCM_{280}$ , які ставали навіть меншими від контролю (відповідно на 31,1 і 20,9 %,  $p < 0,001$ ).

Узагальнюючи наведені результати, можна констатувати, що імунокорекція рекомбінантним ІЛ-2 стала ключовим чинником, який на тлі проведеного комплексного лікування сприяв більшому клінічному ефекту. Яскравим підтвердженням цього феномену була тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі – запропоноване комплексне лікування з використанням нового методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжувалося зниженням тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі, який досягав рівня контрольної групи й був статистично достовірно меншим, ніж у групі пацієнтів із застосуванням звичайного методу санації ( $p < 0,01$ ), та мав тенденцію до зниження стосовно пацієнтів із розробленим методом санації.

На основі одержаних результатів був сформульований третій висновок: включення в комплексне післяопераційне лікування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжується вираженим клінічним ефектом без явищ імуносупресії, достовірно нижчими є рівні циркулюючих імунних комплексів та вміст продуктів ендогенної інтоксикації, істотно знижується вміст протизапального цитокіну ІЛ-10, і призводить до зниження тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі з  $(15,7 \pm 1,2)$  до  $(10,7 \pm 1,0)$  діб ( $p < 0,01$ ).

Враховуючи виражений ефект від застосування рекомбінантного ІЛ-2 були узагальнені дані за всіма пацієнтами, які його одержували, порівняно із групою,

якій імуноткорекція не проводилася. Тому наступним нашим завданням було дослідити роль імуноткорегувальної терапії у корекції післяопераційного періоду у хворих на гострий абдомінальний сепсис, встановити ефективність цього методу в залежності від тяжкості патологічного процесу.

Було встановлено, що Вже через 1 добу після введення рекомбінантного інтерлейкіну-2 у крові пацієнтів основної групи відмічався більший вміст популяції CD<sub>3</sub>-лімфоцитів, ніж у контролі та пацієнтів без імуноткорекції. На 7-14 добу на тлі імуноткорекції відмічалось значне зростання вмісту у крові всіх клітин субпопуляції Т-лімфоцитів, у той час, як в пацієнтів без імуноткорекції даний показник знижувався. Однократне введення рекомбінантного інтерлейкіну-2 через 1 добу не вплинуло на вміст у крові популяції CD<sub>22</sub>-лімфоцитів, який в основній групі виявився істотно нижчим, ніж у контролі. Проте на 7-14 доби даний показник на тлі імуноткорекції значно збільшувався, досягаючи на 7 добу рівня контролю, а на 14 – значно перевищував її. У пацієнтів без імуноткорекції вміст у крові популяції CD<sub>22</sub>-лімфоцитів знижувався.

Одержані результати свідчать про те, що в обстежених хворих із гнійно-септичними захворюваннями органів черевної порожнини настає виражений імунотдефіцитний стан, що торкається Т- і В-системи імунотету. Аналогічні зміни відмічаються в роботах багатьох авторів і зумовлені впливом інфекції, накопиченням медіаторів запалення, розвитком системної запальної відповіді організму [60-63], а також операційною травмою, наркозом, які супроводжуються викидом стрес-гормонів, що володіють імунотдепресивними властивостями [66, 67, 68, 71].

Разом з тим, на тлі рекомбінантного ІЛ-2 вміст у крові Т- і В-лімфоцитів збільшується, що, очевидно, пов'язано із здатністю препарату активувати проліферацію та диференціювання Т-лімфоцитів, стимулювати клональну проліферацію В-лімфоцитів [189, 194].

Збільшення загальної кількості Т-лімфоцитів, збільшення їх активності мало б позначитися й на вмісті Т-хелперів (CD<sub>4</sub>) та Т-супресорів (CD<sub>8</sub>). Через 1 добу післяопераційного періоду вміст у крові цих клітин в основних групах хворих був ідентичним до контрольної. Проте на 7 і особливо на 14 добу в



пацієнтів без імунокорекції вміст Т-хелперів знижувався, в той час, як на тлі імунокорекції значно зростав (на 22,8 і 51,3 %). У свою чергу вміст Т-супресорів підвищувався в обох основних групах хворих, проте на тлі імунокорекції він виявився достовірно більшим. Одержані дані підтверджують дані ряду авторів, які констатують зниження вмісту Т-лімфоцитів у крові пацієнтів із гнійно-септичними захворюваннями органів черевної порожнини, ускладненими розлитим перитонітом, в умовах стандартної терапії в основному за рахунок Т-хелперів на тлі підвищення вмісту Т-супресорів [71-75]. Разом з тим, інші автори відмічають зниження обох цих субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих з даною патологією [64-67]. Очевидно, такі розбіжності пов'язані з динамікою вмісту у крові медіаторів запалення під впливом застосованих методів лікування і зумовлені феноменом компенсаторного синдрому протизапальної відповіді (CARS), який супроводжується зниженням рівня прозапальних цитокінів та зростанням – протизапальних. Це може призвести до зниження імунологічної відповіді на збудники нозокоміальних інфекцій за рахунок збільшення популяції Т-супресорів [19].

Застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 зумовила збільшення в післяопераційному періоді популяцій Т-хелперів і Т-супресорів, що, очевидно, є наслідком активації проліферації та диференціювання Т-лімфоцитів. В цих умовах імунорегуляторний індекс в післяопераційному періоді практично не змінювався і був вищим, ніж у контрольній групі, в той час, як у хворих без імунокорекції він суттєво знижувався, що є ознакою імуносупресії [71-75].

Додатково про зниження імунологічної резистентності у хворих із гострими гнійно-септичними захворюваннями органів черевної порожнини, ускладнених перитонітом, свідчить істотне зниження у крові в післяопераційному періоді вмісту лімфоцитів – натуральних кіллерів. Під впливом рекомбінантного інтерлейкіну-2, навпаки, даний показник зростав і був вищим, ніж у контрольній групі на 14 добу. Такі відхилення пов'язані із здатністю ІЛ-2 безпосередньо активувати натуральні кілери, що відмічено в роботах ряду авторів [195, 196, 197].

Зниження у післяопераційному періоді вмісту Т- і В-лімфоцитів у крові

хворих на гострі гнійно-септичні захворювання органів черевної порожнини, які одержували стандартне лікування, супроводжувалося закономірним зниженням усіх досліджуваних класів імуноглобулінів А, М і G, що було особливо вираженим на 7 і 14 доби післяопераційного періоду. Така динаміка показників гуморального імунітету відмічається в роботах багатьох авторів і вважається ознакою розвитку вторинного імунодефіциту [73, 135, 138, 176]. Застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 у комплексній післяопераційній терапії супроводжувалася меншими порушеннями гуморального імунітету. Досліджувані показники практично в усі терміни спостереження були на рівні контрольної групи, причому вміст у сироватці крові Ig A впродовж терміну спостереження був стабільним, рівень Ig M та більшою мірою – Ig G підвищувався. Очевидно, така властивість рекомбінантного інтерлейкіну-2 зумовлена з одного боку стабілізацією або збільшенням кількості лімфоцитів, з іншого – стимуляцією синтезу плазматичними клітинами імуноглобулінів всіх типів [180, 181].

Звертає на себе увагу той факт, що через 1 добу після операції вміст у сироватці крові Ig A в основних групах та в контролі був практично однаковим і не залежав від тяжкості стану пацієнтів. Це секреторний імуноглобулін. Його головна роль – захист дихальних, сечостатевого шляхів і шлунково-кишкового тракту від інфекції. Секреторні антитіла володіють вираженою антиадсорбційною дією: вони перешкоджають прикріпленню бактерій до поверхні епітеліальних клітин, попереджують адгезію, без якої бактеріальне пошкодження є неможливим [ 69-72 ]. Виходячи з цього, можна припустити, що у ранньому післяопераційному періоді існує високий ступінь захисту стінки кишківника від бактеріальної інвазії та її подальшої транс локації. Проте на 7 і особливо на 14 добу створюють всі передумови локального імунітету для мікробного ураження стінки кишківника – вміст у сироватці і крові Ig A, який опосередковано відображає його вміст у слизових оболонках зменшується у 3,6 рази, що також констатують й інші автори [26, 27].

Вміст у крові ЦІК, які свідчать про інтенсивність імунних реакцій, через 1 добу післяопераційного періоду був більшим у пацієнтів основної групи, ніж

контрольної, причому на тлі однократного застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 цей показник був найвищим. В подальшому імунокорекція призвела до зниження вмісту ЦК, в той час як стандартна терапія – до його значного підвищення. На перший погляд парадоксальну ситуацію, пов'язану із збільшенням у крові рівня ЦК на тлі зниження показників Т- і В-систем імунітету, зменшення у крові вмісту основних класів імуноглобулінів, очевидно, можна пояснити появою найбільш патогенних середньо- і дрібномолекулярних фракцій, котрі не елімінуються з крові і тривало циркулюють в кровоносному руслі, про що свідчать дані окремих авторів [75-83]. Їх вміст у цій ситуації є проявом ендотоксикозу.

Ще одним підтвердженням зниження імунологічної резистентності на тлі гострих гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини, які одержували стандартну терапію є динаміка загальної комплементарної активності, яка визначалася за показником СН-50 і опосередковано свідчить про стан вродженого імунітету. Сюди входить сукупність білків плазми крові, які під час активації (специфічно обмеженого ферментативного протеолізу) здобувають певну фізіологічну активність: можуть виступати анафілотоксинами (викликають скорочення гладенької мускулатури), підвищують проникність судин, є факторами хемотаксису та фагоцитозу, медіаторами реакцій імунної відповіді, беруть участь у активації макрофагів та лейкоцитів, регуляції синтезу антитіл тощо. Фрагменти активованих компонентів комплементу керують також біосинтезом інтерлейкінів, простагландинів та лейкотрієнів. Активація комплементу включає етапи ініціації, ампліфікації (підсилення) та клітинної атаки. Внаслідок цього відбувається руйнування вірусів і бактерій [71].

Наші дослідження показали, що через 1 добу післяопераційного періоду загальна комплементарна активність в основних і контрольній групі була практично однаковою. Однак на 7 і, особливо, на 14 доби на тлі стандартної терапії цей показник істотно знижувався, в той час, як після застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 значно зростав. Отже гострі гнійно-септичні захворювання органів черевної порожнини супроводжуються виснаженням її компонентів вродженого імунітету, що показано також у дослідженнях інших

авторів [64-67]. Водночас рекомбінантний ІЛ-2 в умовах досліджуваної патології є потужним стимулятором компонентів вродженого імунітету.

На показники цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації обстежуваних пацієнтів рекомбінантний інтерлейкін-2 впливає так. Через 1 добу післяопераційного періоду в пацієнтів, яким в комплексі стандартної післяопераційної терапії проводилася імунокорекція, у крові відмічався нижчий рівень ІЛ-1, ніж у групах пацієнтів, що отримували тільки стандартну терапію та контрольній групі. В подальшому в усіх групах вміст у крові досліджуваного показника знижувався та на 14 добу між групами порівняння практично не відрізнявся. Одержані результати свідчать про те, що вже після однократного введення рекомбінантний ІЛ-2 здатний зменшити вираженість запальної відповіді, оскільки ІЛ-1 синтезується макрофагами та моноцитами й одним із перших реагує на появу патогену [218]. Подальше його зниження, очевидно, є свідченням ефективності проведеної терапії.

Вміст у крові TNF- $\alpha$  через 1 добу післяопераційного періоду у хворих основної групи був нижчий, ніж в контрольній, причому на тлі однократного введення рекомбінантного інтерлейкіну-2 його вміст був меншим, ніж у пацієнтів без імунотерапії. В подальшому рівень досліджуваного показника знижувався в усіх дослідних групах, причому на 14 добу виявлена закономірність зберігалася. Така динаміка, очевидно, пов'язана із характером лікування пацієнтів різних груп. Оскільки рівень TNF- $\alpha$  синтезується у відповідь на інфікування і надходженні в організм бактеріальних ендотоксинів більш сподіваним було б зростання вмісту цього цитокіна в дослідних групах. Однак, його зниження на тлі стандартної терапії зумовлене, очевидно, зменшенням вмісту у крові цитокін-продукуючих клітин, зокрема макрофагів, еозинофілів і природних кілерів, про що йшла мова вище, а також зростанням вмісту анти запальних чинників. Зменшення вмісту TNF- $\alpha$  після застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 пов'язане більшою мірою стимулюючим впливом препарату на імунну систему, зменшенням проявів запалення та викиду прозапальних цитокінів [180, 181].

Яскравим підтвердженням цього судження є динаміка протизапального цитокіна ІЛ-10. В обох основних групах через 1 добу після операції даний

показник був меншим від контрольної групи. На 7-14 доби у пацієнтів, що отримували стандартну терапію він зростав на 37,4 %, в той час, як в умовах корекції Рекombінантним інтерлейкіном-2 – знижувався на 33,9 %. Одержані результати свідчать про те, що на тлі стандартної терапії, очевидно, має місце компенсаторний синдром антизапальної відповіді (CARS), коли зростає вміст протизапальних цитокінів з одночасним зниженням прозапальних, що ще більше пригнічує імунну систему і сприяє розвитку септичних ускладнень [19]. В умовах імункорекції відмічається загальне зниження напруження імунологічної відповіді, на тлі якої зменшується вміст і про- і протизапальних цитокінів.

Вміст IL-2 на тлі контрольної патології в динаміці післяопераційного періоду практично не змінювався. На тлі застосування стандартної терапії в основній групі досліджуваний показник збільшувався на 7 добу з подальшим зниженням нижче контролю. На тлі застосування рекомбінантного інтерлейкіну-2 відмічалось його значне збільшення на 7 і дещо менше на 14 доби, що зумовлено екзогенним надходженням. Зазначена динаміка досліджуваного показника відображує його значну регуляторну та інтеграційну роль у розвитку системної запальної реакції організму. На початкових етапах розвитку патологічного процесу IL-2 індукує каскад імунологічних реакцій, що супроводжуються підвищенням рівня у крові інших цитокінів: IL-3, -4, -5, -6, -8, -12, інтерферону- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  [180, 181]. Всі вони стосовно до інтерлейкіну-2 на цьому етапі володіють синергічними ефектами. В подальшому настає компенсаторний синдром антизапальної відповіді, на тлі якого збільшення у крові IL-2, очевидно, носить пригнічувальну дію на протизапальні цитокіни, що й мало місце в наших дослідженнях. Крім цього, даний феномен додатково підтверджує важливість застосування екзогенного IL-2 у регуляції системної запальної реакції, одночасно вказує й на можливість зворотних реакцій.

Вміст МСМ різних фракцій через 1 добу післяопераційного періоду між контрольною та основними групами істотно не відрізнялися, проте на 7-14 доби на тлі стандартної терапії дані показники значно зростали, в той час як на тлі рекомбінантного інтерлейкіну-2, як і у контролі – навпаки знижувалися. ЕП в основній групі був вищим, ніж у контролі через 1 добу після операції. В

подальшому динаміка цього показника в основних групах була ідентичною до МСМ. Отже, на тлі рекомбінантного інтерлейкіну-2 відмічається істотне зниження синдрому ендогенної інтоксикації. Пояснення йому, ймовірно, полягає в інтегральній дії препарату на клітини імунологічної резистентності, формування адекватної імунореактивності в умовах специфічної активації, завдяки чому зменшується викид медіаторів запалення, сповільнюються катаболічні реакції, стимулюються системи детоксикації [198, 199]. Одержаний результат також підтверджує роль імунної системи та медіаторів запалення у проявах ендотоксикозу.

На основі одержаних результатів було сформульовано четвертий висновок: . У хворих із гострим абдомінальним сепсисом у післяопераційному періоді відмічаються значні порушення імунологічної резистентності, які супроводжуються зниженням у крові вмісту прозапальних цитокінів IL-1 та TNF- $\alpha$ , популяцій CD<sub>3</sub><sup>-</sup>, CD<sub>22</sub><sup>-</sup>, CD<sub>16</sub>NK<sup>-</sup>, CD<sub>4</sub><sup>-</sup> і CD<sub>8</sub>-лімфоцитів, імунорегуляторного індекса CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, концентрації імуноглобулінів класів А, М та G, загальної комплементарної активності на тлі підвищенням вмісту у крові циркулюючих імунних комплексів, протизапального цитокіну IL-10 та маркерів ендогенної інтоксикації. Застосування в комплексній післяопераційній терапії імунокорекції супроводжується вираженим клінічним ефектом і статистично значущими меншими порушеннями досліджуваних показників.

Враховуючи, що серед обстежених і пролікованих пацієнтів були хворі із різною тяжкістю гострого абдомінального сепсису (сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок) логічним було дослідити вплив рекомбінантного інтерлейкіну-2 на перебіг післяопераційного періоду в залежності від тяжкості сепсису.

Результати досліджень показали, що основні прояви корегувальних властивостей рекомбінантного інтерлейкіну-2 у складі післяопераційної комплексної терапії з'являються на 7-14 доби.

Через 1 добу після застосування стандартної терапії у крові пацієнтів з тяжким сепсисом відмічається менший вміст популяції CD<sub>22</sub><sup>-</sup> і CD<sub>4</sub>-лімфоцитів та нижче співвідношення CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, порівняно із хворими із сепсисом. Через 7 діб стандартної терапії у хворих з тяжким сепсисом і септичним шоком, порівняно із

пацієнтами із сепсисом відмічається істотно менший вміст у крові популяцій  $CD_{3-}$ ,  $CD_{16}NK-$ ,  $CD_4$ -лімфоцитів. Рівень популяцій  $CD_{22}$ -лімфоцитів найменший у пацієнтів із тяжким сепсисом,  $CD_8$ -лімфоцитів – у хворих із септичним шоком. Внаслідок цього у пацієнтів із тяжким сепсисом істотно меншим стає імунорегуляторний індекс  $CD_4/CD_8$ . Через 14 днів післяопераційного періоду у хворих, які отримували стандартну терапію відмічаються достовірно менші показники клітинного імунітету серед пацієнтів із тяжким сепсисом і септичним шоком. Отже, із зростанням тяжкості гнійно-септичних захворювань черевної порожнини настає зниження показників клітинного імунітету, що відмічається у роботах багатьох авторів [220].

Після семиденної імунотерапії показники клітинного імунітету практично не відрізнялися у групах із сепсисом різної тяжкості, за виключенням вмісту у крові популяції  $CD_4$ -лімфоцитів, яка є меншою у пацієнтів із септичним шоком. Звертає на себе увагу той факт, що на тлі імюнокорекції вміст у крові досліджуваних фракцій лімфоцитів статистично достовірно більший, ніж після стандартної терапії. Через 14 днів імюнокорекції відмінності між групами із сепсисом різної тяжкості практично зникають, причому усі досліджувані показники є суттєво вищими, ніж в аналогічних групах пацієнтів зі стандартною терапією. Таким чином, незважаючи на тяжкість гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини, застосування імунотерапії в комплексній післяопераційній терапії зумовлює виражений стимулюючий вплив на проліферацію Т- і В-лімфоцитів, що є відомим механізмом дії препарату [221]. Відсутність відмінностей між групами із різною тяжкістю захворювання, очевидно, означає нівелювання препаратом як інтегративним регулятором сукупності відхилень, які зумовлюють системну запальну відповідь.

Через 1 добу після стандартної терапії у хворих із тяжким сепсисом достовірно меншим є вміст у сироватці крові Ig A, Ig G, знижується загальна комплементарна активність, збільшується ЦІК порівняно із хворими із сепсисом. Через 7 діб стандартної терапії вміст у сироватці крові Ig A є найменшим у хворих із тяжким сепсисом, Ig G – найнижчий в умовах септичного шоку. Зазначені відхилення зумовлюють підвищення вмісту у крові ЦІК серед пацієнтів

із тяжчим сепсисом. У цих же групах найменшою є загальна комплементарна активність. Через 14 стандартної терапії більшість показників гуморального імунітету та неспецифічної резистентності у пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком суттєво менші, ніж у хворих із сепсисом. Відповідно до цього у пацієнтів з тяжким сепсисом відмічався й вищий вміст у крові ЦІК. Таким чином, зниження кількості імунокомпетентних клітин у хворих із тяжкими проявами хвороби, зумовлюють й менший вміст у крові імуноглобулінів переважно класів А і G, накопичення ЦІК та зниження загальної комплементарної активності. Звертає на себе увагу той факт, що на 1 добу за величиною більшості показників гуморального імунітету пацієнти із кінцевим діагнозом септичного шоку займали проміжне положення між хворими із сепсисом і тяжким сепсисом. Це вказує на те, що значний внесок у розвитку септичного шоку займає саме оперативне втручання [69, 70]. Незважаючи на санацію вогнища стан пацієнтів на 7-14 доби значно погіршився. Подібний феномен описаний у літературі [71-75] і трактується як “параліч”, захисних сил організму, який веде до розвитку тяжчого сепсису.

Після семиденної імунокорекції вміст у сироватці крові досліджуваних імуноглобулінів суттєво менший у групах з тяжким сепсисом і септичним шоком, причому рівень Ig A та M на тлі тяжкого сепсису істотно нижчий, ніж в інших групах. Аналогічно у групах з тяжчим сепсисом більшим є вміст у крові ЦІК та меншою загальна комплементарна активність. В умовах імунокорекції більшість досліджуваних показників у групах із сепсисом різної тяжкості є статистично достовірно більшими, ніж на тлі стандартної терапії. Через 14 днів імунотерапії ситуація аналогічна за усіма досліджуваними показниками, проте вміст у сироватці крові імуноглобулінів класів А, М і G, а також загальна комплементарна активність істотно вищі, ніж в аналогічних групах пацієнтів із стандартною терапією. Відповідно до цього, імунотерапія зумовлює й менший рівень ЦІК. Отже, імунотерапія Рекombінантним інтерлейкіном-2 на 7-14 доби післяопераційного періоді зумовлює менші порушення гуморального імунітету, ніж у пацієнтів зі стандартною терапією. Нижчий вміст у сироватці крові Ig A та M на тлі тяжкого сепсису, ніж у хворих із септичним шоком, очевидно,



відображає етапи розвитку адаптаційно-компенсаторних реакцій у відповідь на гнійно-запальне захворювання черевної порожнини.

Через 1 добу післяопераційної терапії вміст у крові інтерлейкінів із збільшенням тяжкості сепсису істотно зростає. Серед пацієнтів із стандартною терапією ця закономірність є статистично достовірною за IL-1. Вміст у крові TNF- $\alpha$  достовірно більший у пацієнтів з септичним шоком порівняно із сепсисом, IL-10 та IL-2 – істотно вищий у пацієнтів з тяжким сепсисом, ніж із сепсисом. Семиденна стандартна терапія зумовлює зростання вмісту у крові IL-10 та IL-2 у групах з тяжким сепсисом та зумовлює практично однаковий вміст IL-1 і TNF- $\alpha$  серед пацієнтів із сепсисом різної тяжкості, що є класичним проявом компенсаторного синдрому антизапальної відповіді, який в аналогічні терміни відмічається у багатьох роботах [20]. Через 14 днів стандартної терапії вміст більшості інтерлейкінів у крові істотно не відрізняється у групах із різною тяжкістю сепсису за виключенням IL-10, вміст якого у крові істотно вищий у групах з тяжким сепсисом і септичним шоком. Отже, на 14 добу у крові пацієнтів із тяжкими проявами сепсису домінує вміст антизапального цитокіна.

Через 7 днів імунокорекції вміст у крові IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-10 статистично достовірно більший у пацієнтів з тяжким сепсисом і септичним шоком, рівень IL-2 істотно переважає в пацієнтів з тяжким сепсисом. Вміст у крові IL-10 і IL-2 явно вищий на тлі імунокорекції порівняно зі стандартною терапією у всіх підгрупах пацієнтів, а IL-1 і TNF- $\alpha$  – тільки у групі із сепсисом. Після 14 діб імунокорекції не відмічаються відмінності у групах хворих різною тяжкістю сепсису за вмістом у крові IL-1 та IL-2, в той час як рівень у крові TNF- $\alpha$  та IL-10 у хворих з тяжким сепсисом більший. Імунокорекція призводить до суттєвого зниження вмісту у крові IL-1 (у підгрупі 1), TNF- $\alpha$ , IL-1 (в усіх групах) та підвищення в усіх підгрупах IL-2.

Одержані результати свідчать, що екзогенне введення IL-2 у групах із тяжкими проявами сепсису впродовж 14 днів утримує підвищеним вміст і про- і протизапальних цитокінів, нівелює прояви компенсаторного синдрому антизапальної відповіді. Оскільки це явище відбувається на тлі загального покращання стану пацієнтів, можна припустити, що така реакція розширює

можливості ураженого організму щодо формування саногенних адаптаційно-компенсаторних процесів.

Показники ендогенної інтоксикації через 1 добу післяопераційного періоду на тлі стандартної терапії були істотно більшими серед пацієнтів із тяжким сепсисом. Після семи- і чотирнадцятиденної стандартної терапії у групах із тяжчим сепсисом досліджувані показники ендогенної інтоксикації були істотно більшими. Отже, із зростанням тяжкості пацієнтів із гнійно-септичними захворюваннями відмічається збільшення ендогенної інтоксикації, що є відомою закономірністю [222].

Після семиденної імунокорекції групах пацієнтів із тяжкими проявами сепсису більшими був тільки вміст у крові МСМ<sub>254</sub> та ЕП. Рівень МСМ<sub>280</sub> у групах з різною тяжкістю сепсису практично не відрізнявся. Слід зауважити, що рівень ендогенної інтоксикації за величинами досліджуваних показників статистично достовірно нижчий у кожній групі з різною тяжкістю сепсису після імунокорекції, порівняно із стандартною терапією. Подібна картина відмічалася й серед груп пацієнтів і через 14 днів імунокорекції. Серед них у кожній із груп величини досліджуваних показників були значно нижчими, ніж у пацієнтів зі стандартною терапією.

Таким чином, імунокорегуюча терапія рекомбінантним інтерлейкіном-2 дещо зменшуючи прояви ендогенної інтоксикації між пацієнтами із різною тяжкістю гнійно-запального ураження черевної порожнини, суттєво її зменшує порівняно із хворими, що одержували тільки стандартну терапію як на 7, так і на 14 доби.

В умовах імунокорекції відмічалася позитивна динаміка й клінічних ознак гострого абдомінального сепсису, залежно від його тяжкості. Яскравим підтвердженням цьому став аналіз тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі. Імунокорекція на тлі сепсису зумовлювала зниження тривалості перебування хворих у стаціонарі на 18,4 %, на тлі тяжкого сепсису – на 32,9 %, на тлі септичного шоку – на 22,6 %.

Отже, запропонована імунокорегувальна терапія в післяопераційному періоді належить до ключових чинників, які сприяють покращенню як клінічного

перебігу, так і лабораторних показників у хворих із ГАС. В основі її дії, очевидно, лежить виражений імуностимулювальний вплив, що, за даними багатьох авторів, є однією з основних проблем, які виникають у пацієнтів, хворих на гострий абдомінальний сепсис [2, 4, 41 та ін.].

На основі цих даних був сформульований наступний висновок: застосування імюнокорекції позитивно впливає на пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом різної тяжкості. У таких хворих зменшується тривалість перебування у стаціонарі: на тлі сепсису – на 18,4 %, на тлі тяжкого сепсису – на 32,9 %, на тлі септичного шоку – на 22,6 %. У групі хворих, яким проводилася імюнокорегувальна терапія, рівень летальності був нижчим при тяжкому сепсисі на 3,2 % і при септичному шоці на 4,3 %.

Також, одним із завдань, було вивчити видовий склад мікрофлори і його патогенну роль у розвитку гострого абдомінального сепсису та намітити основні напрямки антибіотикотерапії..

Результати досліджень показали, що у більшості випадків (81,3 %) із вогнища інфекції, при посіві перитонеального ексудату, висівали двох-, трьох- і чотирьохкомпонентні мікробні асоціації. Серед них переважали двохкомпонентні біотичні системи (56,1 % випадків). Монокультури було ізольовано від 18,7 % хворих.

Частіше за інших від хворих із гострою абдомінальною патологією висівали бактерії, які належали до родини *Enterobacteriaceae*. Серед них домінувала *E. coli* – у 48,6 % хворих і *P. vulgaris* – у 10,3 % осіб. Майже від третини пацієнтів (31,8 %) у досліджуваному матеріалі були присутні грамнегативні анаероби, що не утворюють спори – *Bacteroides spp.*, а у 15,9 % – *Prevotella spp.*

У 15,9 % випадків від хворих висівали умовно патогенні мікроби роду *Staphylococcus* – *S. aureus* та бактерії родів *Streptococcus* і *Enterococcus* (відповідно 12,1 % і 13,1 %). У 7,5 % випадків із матеріалу висівали дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Результати посіву крові виявилися негативними у 20 осіб (74,1 %). У 25,9 % випадків із крові висівали факультативно анаеробні бактерії: *S. aureus* – 71,4 %

виділених штамів, а також *S. epidermidis* і *E. coli* (по 14,3 %).

При проведенні дослідження антибіотикочутливості мікрофлори, було виявлено, що мікроорганізми (стафілококи, стрептококи, ентерококи, ентеробактерій та псевдомонади), які висіваються із перитонеального ексудату хворих на перитоніти мають різну чутливість до антибіотиків. Серед *Staphylococcus* spp. переважають штами, які є чутливими до ципрофлоксацину, гентаміцину, цефепіму. Відмічено високий рівень стійкості до лінкоміцину, пеніциліну, еритроміцину та хлорамфеніколу. Клінічні ізоляти стрептококів групи В переважно чутливі до досліджуваних препаратів, і серед них мало резистентних форм. Ентерококи були найчутливішими до ципрофлоксацину, пеніциліну, ампіциліну, однак мали високий рівень стійкості до стрептоміцину.

Різні види бактерій – представників родини *Enterobacteriaceae*, – зазвичай, відрізняються між собою за рівнем чутливості до хіміопрепаратів. Однак переважно вони зберігали достатньо високий рівень чутливості до ципрофлоксацину, цефтріаксону, хлорамфеніколу та ампіциліну.

*Pseudomonas* spp. за умов експерименту були чутливими до ципрофлоксацину, меропенему та цефалексину.

На основі проведених досліджень було зроблено наступний висновок. 6. У більшості випадків у розвитку гострої абдомінальної септичної патології беруть участь полімікробні асоціації, серед яких переважають двохкомпонентні біотичні системи. Домінуючу нішу серед збудників гострого абдомінального сепсису займає грамнегативна флора. В більшості виділених штамів бактерій відмічається висока чутливість до антибіотиків цефалоспоринового (III, IV покоління) та фторхінолонового ряду. Таким чином, дані препарати можна розглядати як такі що найбільш доцільні для емпіричної антибіотикотерапії, до моменту виділення виду збудника гострої абдомінальної патології.

На основі цих даних був сформульований останній висновок: у більшості випадків у розвитку гострої абдомінальної септичної патології беруть участь полімікробні асоціації, серед яких переважають двокомпонентні біотичні системи з домінуванням грамнегативної флори. В більшості виділених штамів бактерій відмічається висока чутливість до антибіотиків цефалоспоринового (III, IV

покоління) та фторхінолонового ряду, що дозволяє розглядати дані препарати як найдоцільніші для емпіричної антибіотикотерапії, до моменту виділення виду збудника гострої абдомінальної патології.

У групі хворих із діагнозом - сепсис летальних випадків не спостерігали. На тлі стандартної терапії при тяжкому сепсисі померло 2 хворих, що становить 6,2 %, при застосуванні імунокорегуючої терапії помер 1 (3,1 %) хворий, таким чином даний показник був на 3,2 % нижчим. Імунокорекція зумовлювала й нижчу летальність при септичному шоці (на 4,3 %). Померло 5 (21,7 %) хворих з септичним шоком у групі без імунокорекції, та 4 (17,4 %) хворих з септичним шоком у групі що використовували імунокорегуючу терапію.

Таким чином, включення рекомбінантного інтерлейкіну-2 у комплексну післяопераційну терапію у хворих на гнійно-септичні захворювання органів черевної порожнини, ускладнені розлитим перитонітом, сприяло покращенню клітинного і гуморального імунітету, зниженню ендогенної інтоксикації, оптимальному співвідношенню про- і протизапальних цитокінів, що дозволяє зменшити тривалість перебування хворих у стаціонарі на 24,6 % та рівень летальності на тлі важкого сепсису на 3,2 %, та при септичному шоці на 4,3 %.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у встановленні ефективності розробленого методу санації черевної порожнини у комбінації з імунокорекцією в комплексній післяопераційній терапії шляхом оцінки клінічного перебігу, показників клітинного та гуморального імунітету, цитокінової мережі та ендогенної інтоксикації у хворих на гострий абдомінальний сепсис.

1. Домінувальними нозологіями, що можуть призвести до гострого абдомінального сепсису, є перфоративна виразка шлунка і дванадцятипалої кишки (32,8 %), гострий деструктивний апендицит (25,4 %), гострий деструктивний холецистит (23,1 %).

2. Застосування розробленого методу санації черевної порожнини у хворих на гострий абдомінальний сепсис із використанням фотомодифікованого фізіологічного розчину на тлі стандартної післяопераційної терапії сприяє покращенню клінічного перебігу захворювання, з меншими відхиленнями від норми показників клітинного і гуморального імунітету та ендогенної інтоксикації, зменшенням тривалості перебування хворих у стаціонарі, порівняно із санацією звичайним фізіологічним розчином

3. Включення в комплексне післяопераційне лікування розробленого методу санації черевної порожнини та імунотерапії супроводжується вираженим клінічним ефектом без явищ імуносупресії, достовірно нижчими є рівні циркулюючих імунних комплексів та вміст продуктів ендогенної інтоксикації, істотно знижується вміст протизапального цитокіну ІЛ-10, і призводить до зниження тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі з  $(15,7 \pm 1,2)$  до  $(10,7 \pm 1,0)$  діб ( $p < 0,01$ ).

4. У хворих із гострим абдомінальним сепсисом у післяопераційному періоді відмічаються значні порушення імунологічної резистентності, які супроводжуються зниженням у крові вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1 та TNF- $\alpha$ , популяцій CD<sub>3</sub><sup>-</sup>, CD<sub>22</sub><sup>-</sup>, CD<sub>16</sub>NK<sup>-</sup>, CD<sub>4</sub><sup>-</sup> і CD<sub>8</sub>-лімфоцитів, імунорегуляторного

індекса CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>, концентрації імуноглобулінів класів А, М та G, загальної комплементарної активності на тлі підвищенням вмісту у крові циркулюючих імунних комплексів, протизапального цитокіну ІL-10 та маркерів ендогенної інтоксикації. Застосування в комплексній післяопераційній терапії імунокорекції супроводжується вираженим клінічним ефектом і статистично значимо меншими порушеннями досліджуваних показників.

5. Застосування імунокорекції позитивно впливає на пацієнтів з гострим абдомінальним сепсисом різної тяжкості. У таких хворих зменшується тривалість перебування у стаціонарі: на тлі сепсису – на 18,4 %, на тлі тяжкого сепсису – на 32,9 %, на тлі септичного шоку – на 22,6 %. У групі хворих, яким проводилася імунокорегувальна терапія, рівень летальності був нижчим при тяжкому сепсисі на 3,2 % і при септичному шоці на 4,3 %.

6. У більшості випадків у розвитку гострої абдомінальної септичної патології беруть участь полімікробні асоціації, серед яких переважають двокомпонентні біотичні системи з домінуванням грамнегативної флори. В більшості виділених штамів бактерій відмічається висока чутливість до антибіотиків цефалоспоринового (III, IV покоління) та фторхінолонового ряду, що дозволяє розглядати дані препарати як найдоцільніші для емпіричної антибіотикотерапії, до моменту виділення виду збудника гострої абдомінальної патології.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращання ефективності лікування хворих на ГАС у клінічній практиці доцільно застосовувати розроблений, етіологічно та патогенетично обґрунтований метод санації черевної порожнини, який базується на застосуванні фотомодифікованого 0,9 % розчину натрію хлориду.

2. З метою прогнозування розвитку та перебігу ГАС у хворих гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини необхідно використовувати показники імунного статусу організму – цитокінової мережі, клітинного та гуморального імунітету, ендогенної інтоксикації.

3. Усім хворим на ГАС з тяжким перебігом доцільно у комплекс лікувальних заходів включати розроблений метод імунокорегувальної терапії шляхом введення рекомбінантного ІЛ-2 за схемою: 1 млн. МО довенно крапельно на 400,0 мл. 0,9 % фізіологічного розчину з додаванням 10 мл. 10 % людського сироваткового альбуміну на першу добу після операції, з наступним введенням 500 тис. МО через 48 годин та через 96 годин.

4. Системна етіотропна антибактеріальна терапія ГАС має здійснюватись у три етапи. Перший етап у вигляді доопераційної та післяопераційної антибіотикопрофілактики. Другий – у вигляді емпіричної антибактеріальної терапії до ідентифікації збудників із врахуванням локалізації та характеру первинного вогнища, виду та поширення перитоніту антибіотиками широкого спектру бактерицидної дії з обов'язковим застосуванням антианаеробних препаратів, у моно-, подвійному та потрійному режимах. Третій етап - антибактеріальна терапія із врахуванням характеру мікрофлори та її чутливості до антибіотиків.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Сепсис и полиорганная недостаточность. Монография / [Саенко В. Ф., Десятерик В. И., Перцева Т. А., Шаповалюк В. В.]. — Кривой Рог : Минерал, 2005. — 466 с.
2. Полянський І. Ю. Лікувальна тактика у хворих на гострий перитоніт / І. Ю. Полянський // Шпит. хірургія. — 2008. — №2. — С. 12—14.
3. Zigel N. Circulating mediators and organ function in patients undergoing planned relaparotomy vs conventional surgical therapy in severe secondary peritonitis / N. Zigel, M. Siebeck, B. Geissler, M. Lichtwar—Aschoff, C. Gippner—Steppert, J. Witte, M. Jochum // Arch Surg. — 2002. — № 137. — P. 590—599.
4. Шуркалин Б. К. Результаты и перспективы лечения распространенных форм перитонита / Б. К. Шуркалин, А. Г. Кригер, В. А. Горский // Хирургия. — 2001. — № 8. — С. 8—12.
5. Гостищев В. К. Перитонит. / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдовенко. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 240 с.
6. Лаберко Л. А. Индивидуальный прогноз тяжести течения послеоперационного периода и исхода распространенного перитонита / Л. А. Лаберко, Н. А. Кузнецов, Г. В. Родоман и др. // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова : Науч. практ. журн. — 2005. — N2. — С. 29—33
7. Weidenhagen R. Role of vacuum therapy in the management of the septic abdomen / R. Weidenhagen, K. Grutzner, R. Kopp, F. W. Spelsberg, K. W. Jauch // Zbl Chir. — 2006. — № 131. — P.115—119.
8. Шевчук І. М. Лапароскопічне дренування черевної порожнини та інтермітуючий перитонеальний діаліз у лікуванні ферментного перитоніту / І. М. Шевчук, О. О. Побуцький // Шпитальна хірургія. — 2004. — № 2. — С. 87—89.
9. Devuyst O. Long-term peritoneal dialysis patients / O. Devuyst, R. Westrhenen, N. Topley // In: Khanna R, Krediet RT, eds. 3rd ed. Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis. — New York: Springer, 2009. — P. 757—80.
10. Schlag G. Shock, Sepsis and Organ Failure. 3-d Wiggers Bernard Conference - Cytokine Network. Eds. / Schlag G., Redl H., Traber D. L. — Berlin — Heidelberg

— New York : Springer — Verlag, 1993. — 416 p.

11. Перитонит: Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. — М.: Литтерра, 2006. — 208 с.

12. Бунатян К. А. Проблема нарушений иммунной регуляции в хирургической клинике (диагностика и лечение) / К. А. Бунатян, Е. В. Инвиева, Л. И. Винницкий // Аллергология и иммунология. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 143—145.

13. Винницкий, Л. И. Актуальная проблема современной хирургии — коррекция иммунных нарушений у хирургических больных / Л. И. Винницкий, К. А. Бунатян, Е. В. Инвиева // Аллергология и иммунология. — 2007. — Т. 8, № 2. — С. 203—204.

14. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 16—22.

15. Симбирцев А. С. Цитокины - новая система регуляции защитных реакций организма. / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — № 1. — С. 12—15. — Режим доступа до журн. :

<http://www.cytokines.ru/russian/2002/1/Art2.php>

16. Cogos C. A. Pro versus anti inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options / C. A. Cogos, E. Drosou, H. P. Bassaris, A. Skoutelis // J. Infec. Dis. — 2000. — № 1. — P. 176—180.

17. Dhainaut J. F. Protein C activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis. Crit. Care Med. / J. F. Dhainaut, S. B. Yan, Y. E. Cleassens // — 2004. — Vol. 32. — P. 194—201.

18. Foitzik T. Persistent multiple organ microcirculatory disorders in severe sepsis. / T. Foitzik, B. Hotz // Experimental findings and clinical implications. — Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47. — P. 130—138.

19. Минаев С. В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости / С. В. Минаев // Цитокины и воспаление — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 41—46.

20. Демьянов А. В. Диагностическая ценность исследования уровней

цитокинов в клинической практике. / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 20—35.

21. Алиев С. А. Некоторые аспекты патогенеза гипоксии и нефармакологические методы ее коррекции при гнойном перитоните / С. А. Алиев, Г. А. Султанов, М. А. Эфендиев // Вестн. интенсивной терапии. — 2003. — №2. — С. 20—27.

22. Баркаган З. С. Связь эффективности лечения воспалительно—деструктивных заболеваний с деблокадой микроциркуляции в пораженных органах / З. С. Баркаган, Я. Н. Шойхет, М. М. Бобоходжаев // Пробл. гематологии и переливания крови. — 2000. — №2. — С. 47—51.

22. Van der Poll, T. Bacterial sepsis and septic shock. Cytokines and anticytokines in the pathogenesis of sepsis / T. van der Poll, S. J. H. van Deventer // Infect. Dis. Clin. N. Am. — 1999. — V.13, №2. — P. 413—426.

23. Bone R. C. Sepsis, SIRS and CARS / R. C. Bone // Crit. Care Med. — 1996. — V. 24. — P. 1125—1129.

24. Opal S. M. Anti-inflammatory cytokines / S. M. Opal, V. A. DePalo // Chest. — 2000. — V. 117, №4. — P. 1162—1172.

25. Сибиряк С. В. К вопросу о взаимодействии иммунной системы и монооксигеназной системы печени / С. В. Сибиряк, И. Л. Красилова, Л. А. Рябчинская и др. // Эксперим. и клинич. фармакология. — 1992. — №4. — С. 46—49.

26. Бондаренко В. М. Антимикробная активность окиси азота и ее роль в инфекционном процессе / В. М. Бондаренко, Н. А. Виноградов, В. В. Малеев // Журн. микробиологии. — 1999. — №5. — С. 61—67.

27. Голиков П. П. Динамика содержания конечного продукта оксида азота в различных биологических жидкостях при перитоните / П. П. Голиков, Г. В. Пахомова, И. С. Утешев и др. // Вестн. интенсивной терапии. — 2000. — №4. — С. 31—33.

28. Федоров В. Д. Современные представления о классификации перитонита и системах оценки тяжести больных / В. Д. Федоров, В. К. Гостищев, А. С. Ермолов, Т. Н. Богницкая // Хирургия. — 2000. — №4. — С. 58—62.

29. Жидовинов А. А. Клинико-лабораторная стратификация эндогенной интоксикации и SIRS у больных с распространенной формой аппендикулярного перитонита / А. А. Жидовинов, П. И. Чупров, С. В. Чукарев, И. Ю. Буйлов, П. Е. Пермяков // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 25—30.

30. Роль цитокинов в развитии и течении перитонита у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота: [Тезисы IX научно-практической конференции хирургов ФМБА России] / В. Е. Розанов, А. И. Болотников, С. И. Чиж, М. В. Розанова; — Северодвинск, 2008.— С. 41.

31. Роль некоторых цитокинов в механизмах развития гнойно-септических осложнений тяжелой сочетанной травмы: [Матер. VIII научно—практ. конф. хирургов федерального медико—биологического агентства] / А. И. Болотников, В. Е. Розанов, А. В. Бондаренко; — Северск, 2006. — С. 37—38.

32. Роль иммунорегуляторных цитокинов в механизмах развития инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы . Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургической инфекции: [Сб. матер. VII Всесармейской международной конф.] / [В. Е. Розанов, А. И. Болотников, И. А. Душкина, Т. Х. Харрасова]. — Подмосковье, 2007. — С. 113—114.

33. Классификация перитонита (принята на Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ, 2005 г.) / [В. С. Савельев, И. А. Ерюхин, М. И. Филимонов, Б. Р. Гельфанд, П. В. Подачин, Н. А. Ефименко, С. А. Шляпников] // Инфекции в хирургии. — 2007. — Т. 5, № 1. — Режим доступа до журн. :

<http://www.consiliummedicum.com/magazines/magazines/special/infeinsurgery/article/8169>

34. Новикова Р. И. Сложности и задачи в лечении абдоминального сепсиса [Тез. докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов]. — 11-15 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступа до журн. : <http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1622.htm>

35. Глумов В. Я. Острый перитонит: органопатология, пато- и танатогенез. / В. Я. Глумов, Н. А. Кирьянов, В. Л. Баженов; — Ижевск: Изд—во Удм. Ун-та,

1993. — 184 с.

36. Милюков В. Е. Патогенетические механизмы развития перитонита при острой тонкокишечной непроходимости / В. Е. Милюков, М. Р. Сапин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2005. — № 7. — С. 28—33. — Режим доступа до журн.:

<http://www.mediasphera.ru/journals/pirogov/detail/443/6650/>

37. Изимбергенов М. Н. Гемоциркуляция и кислородоснабжение стенки кишечника в патогенезе несостоятельности кишечных швов при перитоните / М. Н. Изимбергенов, А. А. Елемесов, К. Т. Адайбаев // Астана медициналык журналы. — 1999. — №4. — С. 82—84.

38. Титова Г. П. Морфофункциональные нарушения в тонкой кишке при острой обтурационной непроходимости / Г. П. Титова, Г. А. Платонова, Т. С. Попова и др. // Архив патологии. — 1999. — Т. 61, № 2. — С. 27—30.

39. Mullera B. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. / Beat Mullera, L. Kenneth // SWISS MED WKLY. — 2001. — № 131. — P. 595—602. — Режим доступа до журн. : [www.smw.ch](http://www.smw.ch)

40. Wicher J. Procalcitonin as an acute phase marker / J. Wicher, J. Bienvenu, G. Monneret // Clin. Biochem. — 2001. — № 38. — P. 483—493.

41. Гаин Ю. М. Синдром энтеральной недостаточности при перитоните: теоретические и практические аспекты, диагностика и лечение / Ю. М. Гаин, С. И. Леонович, С. А. Алексеев.; — Молодечно, 2001. 265 с.

42. De Winter B.Y. Study of the pathogenesis of paralytic ileus in animal models / B.Y. De Winter // Verh K Acad Geneesk: Belg. — 2003. — № 65. — P. 293—324.

43. Leaphart C. L. The gut is a motor of organ system dysfunction / C. L. Leaphart, J. J. 3rd Tepas // Surgery. — 2007. Vol. 141. — № 5. — P. 563 — 569.

44. Moore F. A. The role of the gastrointestinal tract in postinjury multiple organ failure / F. A. Moore // Am. J. Surg. — 1999. — Vol. 178. — P. 449 — 453.

45. Wang X. Gastrointestinal dysmotility in patients with acute pancreatitis / X. Wang, Z. Gong, K. Wu, B. Wang, Y. Yuang // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 18. № 1. — P. 57 — 62.

46. Мекедонская Т. П. Лечение синдрома кишечной недостаточности у

больных с перитонитом / Т. П. Мекедонская, Г. В. Пахомова, Т. С. Попова // Хирургия. — 2004. — № 10. — С. 31—33.

47. Теплий В. В. Роль кишечника у розвитку полісистемної недостатності при гострій хірургічній патології / В. В. Теплий // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 5. — С. 84—91.

48. Meisner Michael. PCT, Procalcitonin - a new, innovative infection parameter/ M. Meisner // Berlin : Brahms Diagnostica. — 1996. — P. 3—41.

49. Assicot M. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection / M. Assicot, D. Gendrel, H. Carsin, J. Raymond, J. Guilbaud, C. Bohuon // Lancet. — 1993. — № 341. — P. 515—518.

50. Muller B. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gene in multiple tissues in response to sepsis / B. Muller, J. C. White, E. Nylen, R. H. Snider, K. L. Becker, J. F. Habener // Clin Endocrinol Metab. — 2001. — № 86. — P. 396—404.

51. Mullera B. Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis / Beat Mullera, Kenneth L. Becker // Swiss med wkly. — 2001. — №131. — P. 595—602. — Режим доступу до журн. : [www.smw.ch](http://www.smw.ch)

52. Nylen E. S Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis / E. S. Nylen, K. T. Whang, R. H. Snider, P. M. Steinwald, J. C. White, K. L. Becker // Swiss med wkly. — 1998. — № 26. — P. 1001—6.

53. Steinwald P. M. Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis / P. M. Steinwald, K. T. Whang, K. L. Becker, R. H. Snider, E. S. Nylen, J. C. White // Crit Care. — 1999. — № 3. — P. 11—6.

54. Whang K. T Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis / K.T. Whang, S. D. Vath, K. L. Becker, R. H. Snider, E. S. Nylen, B. Muller, Q. Li, L. Tamarkin, J. C. White // Shock. — 2000. — № 14. — P. 73—8.

55. Лейкоцитарный индекс интоксикации при прободной язве желудка / [Рейс Б.А., Темпель В.А., Ктениди Л.И., Толкач А.Б.]; // Тез. докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. — 11-15 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступу до журн. :

<http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1622.htm><http://anesth.medi.ru/omsk/omsk>

[1628.htm](#)

56. Лабораторные маркеры системного воспаления при перитоните / [Григорьев Е.В., Чурляев Ю.А., Лыкова О.Ф., Гонышева Т.В., Рейник В.Я.]; // Тез.докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. — 11-15 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступа до журн. :

<http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1609.htm>

57. Выбор критериев прогноза у больных с абдоминальным сепсисом / [Ступин В.А., Гридчик И.Е., Закиров Д.Б., Пар В.И.]; // Тез.докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. — 11-15 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступа до журн. :

<http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1633.htm>

58. Система прогноза течения послеоперационного периода у больных с распространенным перитонитом / [Ступин В.А., Гридчик И.Е., Закиров Д.Б., Пар В.И.]; // Тез.докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. — 11-15 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступа до журн. :

<http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1634.htm>

59. Брискин Б.С. Иммунодефицитные состояния у больных перитонитом. / Брискин Б.С., Савченко З.И. и др. // Современная медицина: проблемы и перспективы: Сб. науч. работ ММСИ. — Москва. — 1998. — С. 58—59.

60. Брискин Б. С. Иммунологические аспекты прогнозирования эффективности антибиотикотерапии у больных перитонитом / Б. С. Брискин, З. И. Савченко, Н. Н. Хачатрян, О. В. Евстифеева, Н. И. Некрасова, О. Г. Сосновикова // Междунар мед журн. — 1999. — № 3. — С. 67—73. — Режим доступа до журн. :

<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1183112&uri=index.html>

61. Евстифеева О. В. Глюкокортикоидная регуляция иммунитета и ее роль в лечении перитонита: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 „Хірургія” / Евстифеева О. В. — М.:, 1996. — 25, [1] с.

62. Zundy J., Ford C. M. Surgery, trauma and immune suppression: evolving the mechanisms / J. Zundy, C. M. Ford // Ann Surg. — 1993. — № 4. — P. 434—439.

63. Некрасова Н. И. Интерлейкинзависимый иммунодефицит при

перитоните и его коррекция: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.03 „Хірургія” / Н. И. Некрасова — М.:, 1998. — 24, [1] с.

64. Брискин Б. С. Значение иммуноцитокринов и глюкокортикоидной иммуносупрессии при перитоните / Брискин Б.С., Савченко З.И. и др. // Междунар мед журн. — 1998. — № 4. — С. 81—84.

65. Иванов В. К. Влияние СВЧ—облучения на показатели иммунологической резистентности и транспорта кислорода при экспериментальном перитоните / В. К. Иванов, Ю. В. Иванова, А. О. Силин, А. С. Васильев // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. — 2006. — № 3. — Режим доступа до журн. :

<http://www.radiotec.ru/catalog.php?cat=jr6&itm=2006—3>

66. Суходоля А. І. Клініко-морфологічні особливості перебігу перитоніту в експерименті / А. І. Суходоля, О. О. Костюк, О. Г. Курик, Г. М. Толстанова, О. І. Цирюк // Вісник морфології. — 2000. — С. 19—22. — Режим доступа до журн. :

[http://vnmu.vn.ua/index2.php?option=com\\_content&task=view&id=371&pop=1&page=0](http://vnmu.vn.ua/index2.php?option=com_content&task=view&id=371&pop=1&page=0)

67. Состояние иммунитета и систем нейрорегуляции в раннем послеоперационном периоде у больных с распространенным перитонитом / А. Г. Дорфман, Е. В. Чудотворцева, Г. В. Булава, Е. В. Спирюкова // Тез.докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. — 11-15 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступа до журн. :

<http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1610.htm>

68. Особенности иммунограммы у больных перитонитом под влиянием гипербарической оксигенации / В. А. Кокуев, А. С. Пушкарев, И. З. Китиашвили // Тез.докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. — 11-15 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступа до журн. : <http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1616.htm>

69. Боднар Б. М. Вплив внутрішньоабдомінального електрофорезу та ентеросорбції на імунні показники у дітей з періапендикулярним абсцесом / Б. М. Боднар, В. Л. Брожек, І. І. Пастернюк, П. В. Кіфяк // Клін.хірургія. — 2001. — № 4. — С. 32—34.



70. Зайцев В. Т. Новые аспекты лечения перитонита / В. Т. Зайцев, И. Т. Донец, Е. М. Климова, З. Н. Николаева // Клін. хірургія. — 2001. — № 4. — С. 339—41.

71. Кузнецов В. А. МСМ, СН—50 до и после детоксикации у больных с перитонітом / В. А. Кузнецов, В. Г. Чуприн, А. Ю. Анисимов // Хирургия им. Н. И. Пирогова. — 1993. — № 9. — С. 12—16.

72. Бристин Б. С. Абдоминальный сепсис, возможности антибактериальной и иммунокорректирующей терапии / Б. С. Бристин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко, О. Е. Евстифеева, Н. Н. Некрасова // Хирургия. — 2002. — № 4. — С. 69—74.

73. Салютин Р. В. Изменения иммунологической реактивности у больных острым холециститом / Р. В. Салютин // Клін. хірургія. — 2002. — № 8. — С. 44—46.

74. Копчак В. М. Применение лаферона в комплексе терапии гнойного холангита / В. М. Копчак, И. М. Тодуров, А. А. Стасенко, А. И. Дронов, И. В. Хомяк, В. П. Сердюк, А. В. Гусев // Клін. хірургія. — 2002. — № 4. — С. 27—29.

75. Назыров Ф. Г. Комплексное лечение холангита у больных с интраоперационными повреждениями и посттравматической рубцовой стриктурой внепеченочных желчных протоков / Ф. Г. Назыров, А. В. Вахидов, Б. К. Ампыев, М. М. Акбаров // Клін. хірургія. — 1998. — № 11. — С. 5—7.

76. Клименко В. Н. Критерии применения иммунотерапии и контроля ее эффективности при послеоперационных гнойно-воспалительных осложнениях / В. Н. Клименко, А. С. Тугущев // Клін. хірургія. — 2000. — № 8. — С. 39—40.

77. Лебедев К. А. Физиологические принципы коррекции работы иммунной системы при воспалительных процессах / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина // Физиология человека. — 1997. — Т. 23, № 2. — С. 124—131.

78. Гельфанд Б. Р. Кандидозна інфекція в хірургії та інтенсивній терапії / Б. Р. Гельфанд, В. А. Гологорський, Е. Б. Гельфанд // Медицина світу. — 2002. — Т. В, число 4. — С. 1—10.

79. Gerling S. E. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus / S. E. Gerling, A. I. Hoepelman // FEMS Immunol Med Microbiol. — 1999. — Dec; ко26:

3—4: Р. 259—265.

80. Гелуненко А. М. Влияние антраля на иммунологические и микрогемодинамические показатели при лечении гнойно—некротических осложнений сахарного диабета / А. М. Гелуненко // Клін. хірургія. — 2000. — № 10. — С. 13—15.

81. Гелуненко А. М. Показники імунітету і фагоцитарна активність макрофагіву осіб з цукровим діабетом, ускладненим гнійно-запальними процесами / А. М. Гелуненко // Проблеми екології та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук.праць. — Київ, Луганськ, 1998. — Вип. 2. — С. 73—79.

82. Гелуненко А. М. Эффективность пармицина и энтеросорбентов в комплексной терапии гнойно-воспалительных осложнений сахарного диабета / А. М. Гелуненко // Зб. Наук.праць. — Київ, Луганськ, 1998. — Вип. 3. — С. 118—122.

83. Даценко Б. М. Теория и практика местного лечения гнойных ран / Б. М. Даценко // — К.: Здоров'я, 1995. — 235 с.

84. Коржик Н. П. Застосування фторхінолонів у лікуванні гнійної хірургічної інфекції / Н. П. Коржик // Клін. хірургія. — 1999. — № 2. — С. 43—45.

85. Копчак В. М. Эффективность застосування імуномодуляторів в комплексі лікування гострого некротичного панкреатиту / В. М. Копчак, І. В. Хомяк, А. А. Стасенко // Клін. хірургія. — 2004. — N 9. — С. 5—7.

86. Сахарный диабет / за ред. Балаболкина М. И. // Медицина — М., 1994. — 384 с.

87. Геншин С. М. Порущення гомеостазу в патогенезі діабетичної ангіопатії / С. М. Геншин, М. М. Трушецький // Лік. справа. — 1996. — № 1—2. — С. 42—43.

88. Зелинский Б. А. Лечение сахарного диабета и его осложнений / Б. А. Зелинский, А. А. Зелинский. — Одесса. — ОКФА, 1996. — 157 с.

89. Шахов К.В. Синдром ендогенної інтоксикації при апендикулярному перитоніті у дітей. / К. В. Шахов // Клін. хірургія. — 2000. — № 10. — С. 62—64.

90. Аликов В. В. Коррекция эндогенной интоксикации при перитоните у больных с опухолями желудка и кишечника / В. В. Аликов, П. А. Беляев // Клініч. хірургія. — 1992. — № 6. — С. 6—9.

91. Кулибаба Д. М. Направленная иммунотерапия у больных с токсико-септическим шоком при перитоните, возможности, перспективы применения / Д. М. Кулибаба, Л. П. Пивоварова, В. Г. Медведев, В. Н. Новожилов, О. Б. Арискина, И. В. Осипова // Междунар мед журн. — 1998. — № 4. — С. 81—84. — Режим доступа до журн. :

<http://www.biomed.spb.ru/cgiin/sort.pl?ses=5&abs=12&year=11&lang=rus>

92. Болотников А. И. Дизрегуляция иммунологических механизмов и фагоцитарной активности лейкоцитов - ведущая причина острых посттравматических инфекционных осложнений в легких / А. И. Болотников, В. Е. Розанов, А. В. Сахаров, Г. Е. Майлова, М. В. Розанова // Медицинские науки. — 2006. — № 3(21). — С. 39—42.

93. Некоторые механизмы развития гнойно—септических осложнений тяжелой сочетанной травмы / В. Е. Розанов, А. В. Бондаренко, А. И. Болотников // Матер. VIII научно-практической конференции хирургов федерального медико-биологического агентства. — Северск, 2006. — С. 36—37.

94. Некоторые механизмы развития гнойно-септических осложнений при тяжелой механической сочетанной травме / А. В. Бондаренко, А. И. Болотников // Современные и новые технологии в медицинской практике: Сб. научно—практических трудов 150 Центрального военного госпиталя космических войск. — Краснознаменск, 2006. — Т.3, Ч.2. — С.155—159

95. Сахаров А. В. Новые данные по патогенезу, диагностике и лечению посттравматического перитонита / А. В. Сахаров, А. И. Болотников, В. Е. Розанов // Медицинские науки. — 2006. — №6 (18). — С.71—73.

96. Болотников А. И. Синдром иммунодефицита как причина развития гнойно-септических осложнений тяжелой сочетанной травмы / А. И. Болотников // Современные и новые технологии в медицинской практике. — Краснознаменск, 2006. — Т.3., Ч.1. — С.23—24.

97. Дизрегуляция иммунологических механизмов и фагоцитарной

активности лейкоцитов - ведущая причина развития инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы / В. Е. Розанов, А. В. Бондаренко, А. И. Болотников, Т. Х. Харрасова, И. А. Душкина // Передовые технологии в диагностике и лечении заболеваний и повреждений: Матер. конф., посвященной 15-летию 150 Центрального военного госпиталя Космических войск. — Краснознаменск, 2007. — С. 206—209.

98. Иммунопатогенетическое обоснование развития посттравматического перитонита / В. Е. Розанов, А. И. Болотников, И. А. Душкина, Т. Х. Харрасова, М. В. Розанова // Высокие технологии в промышленном здравоохранении: Юбилейная научно-практическая конференции ФМБА России. — Пермь, 2007. — С.15—17.

99. Некоторые механизмы нарушений функции лимфоцитов и их значение в развитии инфекционных осложнений при тяжелой сочетанной травме / В. Е. Розанов, А. В. Бондаренко, А. И. Болотников, Т. Х. Харрасова, И. А. Душкина // Передовые технологии в диагностике и лечении заболеваний и повреждений: Матер. конф., посвященной 15-летию 150 Центрального военного госпиталя Космических войск. — Краснознаменск. — 2007, С. 201—202.

100. Роль полиморфноядерных лейкоцитов в фагоцитозе у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота, осложненной перитонитом / А. И. Болотников, В. Е. Розанов, С. И. Чиж, М. В. Розанова // IX научно-практ. конф. хирургов ФМБА России. — Северодвинск, 2008. — С. 242—243.

101. Fas/CD95-опосредованный апоптоз иммунокомпетентных клеток в инфекционных осложнениях тяжелой сочетанной травмы / В. Е. Розанов, А. В. Бондаренко, А. И. Болотников // Матер. VIII научно-практ. конф. хирургов федерального медико-биологического агентства. — Северск, 2006. — С. 35—36.

102. Роль апоптоза иммунокомпетентных клеток в механизмах развития инфекционных осложнений при тяжелой сочетанной травме / В. Е. Розанов, А. В. Бондаренко, А. И. Болотников, Т. Х. Харрасова, И. А. Душкина // Передовые технологии в диагностике и лечении заболеваний и повреждений: Матер. конф., посвященной 15-летию 150 Центрального военного госпиталя Космических войск. — Краснознаменск, 2007. — С. 197—201.

103. Уровень экспрессии маркеров апоптоза лимфоцитов крови при инфекционных осложнениях тяжелой сочетанной травмы / В. Е. Розанов, А. И. Болотников, И. А. Душкина, Т. Х. Харрасова, М. В. Розанова, А. И. Бондаренко // Тез. докладов III научно-образовательной конф. Травматологов-ортопедов Федерального медико-биологического агентства. — Дубна, 2007. — С. 15.

104. Болотников А. И. Динамика маркеров апоптоза лимфоцитов у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой живота, осложненной перитонитом / А. И. Болотников // Военно-медицинский журнал. — 2008. — №6. — С. 68—69.

105. Клименко В. М. Вплив комплексного застосування поетапної імунорегуючої терапії, ендолімфатичного введення препаратів та колоносанатії на перебіг захворювання та стан біохімічних процесів у хворих на важку форму гострого панкреатиту / В. М. Клименко, І. Ф. Беленічев, А. В. Клименко // Запорож мед журн. — 2006. — № 2. — С. 31—36.

106. Мунтян С. О. Роль імунотулюючої терапії в ранньому післяопераційному періоді у хворих з проривною пілородуоденальною виразкою, перитонітом / С. О. Мунтян, С. І. Бараннік, О. П. Чабан, І. С. Шадрін // Клінічна хірургія. — 2005. — № 12. — С. 89—90.

107. Vincent J. L. Clinical trials of immunomodulatory therapies in severe sepsis and septic shock / J. L. Vincent, Q. Sun, M. J. Dubois // Clin Infect Dis. — 2002. — № 34. — P. 84—93.

108. Скрипинець Ю. П. Динаміка показників ендогенної інтоксикації та неспецифічної резистентності при комплексному лікуванні хворих на перитоніт із застосуванням регіонарної ендолімфатичної комбінованої терапії / Ю. П. Скрипинець, С. С. Філіп // AML XIV. — 2008. — № 3. — С. 112—115.

<http://www.meduniv.lviv.ua/uploads/media/112—115.pdf>.

109. Місцевий перитоніт / Б. О. Мільков, В. В. Білоокий, Ю. Т. Ахтемійчук та ін. / За ред. Б. О. Мількова. — Чернівці: Прут, 2001. — 256 с.

110. Радзіховський А. П., Бабенко В. І. Невідкладна хірургія органів черевної порожнини / А. П. Радзіховський, В. І. Бабенко — К.: Фенікс, 2002. — 319 с.

111. Білик О. В. Лікування стійких післяопераційних парезів гальванічним

струмом при перитоніті та гострій кишковій непрохідності / О. В. Білик, А. Г. Іфтодій, О. В. Більцан // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 9—11.

112. Лашина И. М., Жукова Л. Д., Жигайло А. А. и др. О профилактике транслокации флоры при ожоговой травме // Материалы Третьей межобластной научно-практической конференции анестезиологов. — Луганск, 1999. — С. 112.

113. Zamberts S. W. Corticosteroid therapy in severe illness / S. W. Zamberts, H. A. Bruining, F. H. Jong // *New Engl J Med*. — 1997. — V. 337, №18. — P. 1285—1292.

114. Бадінов О. В. Сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу посттравматичного генезу / О. В. Бадінов, В. Д. Лук'янчук, Л. В. Савченкова // Сучасні проблеми токсикології. — 2003. — № 4. — С. 33—37. — Режим доступу до журн.: [http://www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/st\\_2003/03\\_4\\_2.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/st_2003/03_4_2.htm)

115. Накашидзе И. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке / И. Накашидзе, Т. Чиковани, Т. Саникидзе, Т. Бахуташивили // *Анест. и реаниматол.* — 2003. — № 5. — С. 22—25.

116. Гельфанд Б. Р. Абдоминальный сепсис / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, С. З. Бурневич // *Медицина світу.* — 2004. — Т. V, число 5. — С. 3—9. <http://infa.ws/medicine/spec/hirurg/3.php>

117. Гур'єв С. О. Полісистемні та поліорганні пошкодження як проблемне питання медицини / С. О. Гур'єв, Н. М. Барамія, Я. Л. Заруцький та ін. // *Проблеми військової охорони здоров'я.* — Київ: Янтар, 2002. — С. 150—164.

118. Шапо В. П. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях / В. П. Шапо, А. Н. Несторенко, Т. В. Джоджуа // *Біль, знеболювання і інтесівна терапія.* — 2000. — №1 (Д). — С. 75—77.

119. Ендотоксикоз у клінічній онкології / [Дритак В.І., Домбрович М.І., Загорська Н.О., Корицький Г.І.]. — Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. — 125 с.

120. Костенко В. С. Возможности плазмафереза в комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации. Новый отечественный аппарат для проточного, фильтрационного плазмафереза АПФ—1 "Гемофер" / В. С. Костенко

// Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2001. — №2 (Д). — С. 57—59.

121. Шапо В. П. Варианты лечения критических состояний с учетом патогенеза SIRS - синдрома системного воспалительного ответа / В. П. Шапо, Ф. И. Гюльмамедов, А. Н. Несторенко, др. // Анестезиология, реаниматология. — 1997. — №6. — С. 48—53.

122. Власов А. П. О влиянии антиоксидантов на выраженность эндотоксикоза при экспериментальном перитоните / А. П. Власов, Т. В. Тарасова, Г. Ю. Судакова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — Т. 63, №6. — С. 58—61.

123. Коробков А. А. Комплексообразующие свойства сывороточных белков при синдроме длительного раздавливания и их модификация пентоксифиллином / А. А. Коробков // Буковинський медичний вісник. — 2001. — №1. — С. 170—173.

124. Методичні рекомендації по вивченню зв'язування лікарських засобів з білками сироватки крові / О. І. Луйк, В. Д. Лук'янчук, Д. В. Кравець, О. А. Коробков. — Київ-Луганськ: ІБОНХ, ЛДМУ, 1999. — 70 с.

125. Теоретическое обоснование комбинированной фармакотерапии синдрома длительного раздавливания / Е. М. Мищенко, А. А. Коробков // Тези доповідей IV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. — Тернопіль, 2001. — С. 159.

126. Никитенко В.И. Роль транслокации бактерий в патогенезе хирургической инфекции / В. И. Никитенко, В. В. Захаров, А. В. Бородин и др.// Хирургия. — 2001. — № 2. — С. 63—66.

127. Гринев М. В. Септический шок / М. В. Гринев, С. Ф. Багненко, Д. М. Кулибаба, М. И. Громов // Вестн. хирургии. — 2004. — Т. 163, № 2. — С. 12—17.

128. Садчиков Д. В. Синдром острой полисистемной дисфункции при перитоните / Д. В. Садчиков, А. С. Мельцин // Анестезиол. и реанимаол. — 2003. — № 4. — С. 63—66.

129. Динамика лабораторных показателей эндотоксикоза в раннем послеоперационном периоде у больных перитонитом / В. А. Кокуев, Л. Л.

Парфенов, Е. В. Хрыкова // Тез.докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. — 11-15 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступа до журн. : <http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1615.htm>

130. Классификация и некоторые механизмы развития хирургической инфекции / В. Е. Розанов, А. В. Бондаренко, А. И. Болотников // Современные и новые технологии в медицинской практике: Сб. научно—практических трудов 150 Центрального военного госпиталя космических войск. — Краснознаменск, 2006. — Т.3., Ч.1. — С.26—39

131. Болотников А. И. Механизмы развития эндотоксемии у пострадавших с сочетанной травмой / А. И. Болотников, И. В. Хайкин, В. Е. Розанов, Г. Е. Майлова, А. В. Кривцов // Военно-медицинский журнал. —2007. — №1. — С. 69.

132. Васильков В. Г. Роль нарушений антиоксидантного статуса организма в формировании синдрома эндогенной интоксикации у больных в токсической и терминальной стадии перитонита / В. Г. Васильков, Л. Г. Шикун, Н. Ю. Келина, Н. В. Безручко // Анест. и реаниматол. — 2001. — № 6. — С. 31—32.

133. Бахуташивили З. В. Коррекция окислительного метаболизма с помощью ПЛБ при проведении коронарного шунтирования миокарда / З. В. Бахуташивили, И. В. Датунашвили, Т. В. Саникидзе, В. И. Бахуташивили // Georgian Medical News. — 2004. — N 11. — С. 68—72.

134. Джавахишвили Н. Антиоксидантный эффект ПЛБ во время инфаркта миокарда в эксперименте / Н. Джавахишвили, З. Цагарели, Т. Саникидзе, М. Мачавариани, З. Бахуташивили, М. Энукидзе, Г. Харебава // Эксперимент. и клин. медицина. — 2001. — N 6. — С. 11—14.

135. Накашидзе И. Влияние ПЛБ на течение травматической болезни при политравмах / И. Накашидзе, Т. Чиковани, Т. Саникидзе, В. Бахуташивили // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — N 5. — С. 22—25.

136. Кипиани Н. В. Изменения мембран эритроцитов при пародонтите / Н. В. Кипиани // Международный конгресс стоматологов. — Тб.: 2000. — С. 331—332.

137. Павлиашвили Н. С. Состояние микроциркуляции и интенсивности регионального кровообращения при Краш синдроме / Н. С. Павлиашвили, Э. Г.



Сохадзе, Т. Г. Петриашвили // Georgian Medical News. — 1999. — N 3. — С. 20—21.

138. Delibashvili D. Content of nitrogen in organs and tissues and its importance in pathogenesis of alloxan diabetes / D. Delibashvili // Annals of biomedical Research and Education. — 2002. — v.2. — P. 145—148.

139. Kakulia S., Antelava A., Antelava N., Gongadze M., Sanikidze T. XI—th international conference “Magnetic resonance in chemistry and biology”. — Chernogolovka: 2001. — P. 175.

140. Kipiani N.V. Oxidation Processes in B and C Hepatitis / N. V. Kipiani // Proc. Georgian Acad. Biol. Seg. — 1999. — vol. 25. — N1—3. — P. 77—81.

141. Innovative Strategies in therapy of peritonitis / [ Lezhava G., Todadze Kh., Mikeladze D., Sanikidze T. ]. — Postdam: 2000. — P. 54.

142. Namoradze M. Changes in EPR centers of different organs during the Hyperbaric oxygenation / M. Namoradze, N. Chelidze, M. Katsadze // International Congress of Pathophysiology. — Lahti: 1998. — P. 117.

143. Пузанов С.Ю., Трофимов В.А., Сальникова Е.Н. Влияние антиоксидантов на липиды ткани печени белых крыс при экспериментальном перитоните / С. Ю. Пузанов, В. А. Трофимов, Е. Н. Сальникова // Современные наукоемкие технологии. — 2006. — № 1. — С. 46.

144. Трофимов В.А. Роль нарушений липидного гомеостаза в патогенезе перитонита / Трофимов В.А. , Власов А.П., Аширов Р.З. — Саранск: Изд-во Мордов. Ун-та, 2000. — 208 с.

145. Шевченко Б. Ф. Коррекция процессов пероксидации гепралом и милдронатом при экспериментальном перитоните // Б. Ф. Шевченко / Медицинские науки. — 2009. — № 4 (18). — С.72—75. — Режим доступа до журн. : <http://medafarm.ru/php/content.php?id=1480>

146. Власов А. П. Влияние антиоксидантов на эндотоксикоз при экспериментальном перитоните / А. П. Власов, Т. В. Тарасова, Г. И. Судакова и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2000. — № 6. — С. 58—61.

147. Власов А. П. О влиянии антиоксидантов на выраженность

эндотоксикоза при экспериментальном перитоните / А. П. Власов, Т. В. Тарасова, Г. Ю. Судакова, Р. С. Аширов, А. Н. Кильдюшов, Т. Н. Дубовская, О. Ю. Рубцов, О. А. Лазарева // *Нейрофармакология*. — 2000. — № 6. — С. 24—27. — Режим доступа до журн. : <http://ekf.folium.ru/contents/2000/2000—06.htm>

148. Гнатюк Р. В. Применение тиосульфата натрия в лечении экспериментального острого гнойного перитонита / Р. В. Гнатюк, О. И. Атаманюк, О. Г. Буряк // *Вестник РГМУ*. — 2003. — №2 (28). — С. 44. — Режим доступа до журн. :

[http://www.pirogovka.ru/pdf/2003/09\\_contence.pdf](http://www.pirogovka.ru/pdf/2003/09_contence.pdf).

149. Кутовой В. А. Сравнительное действие токоферола и “Эноанта” на свободнорадикальное окисление при остром асептическом перитоните / В. А. Кутовой, Е. П. Медведева, Ю. А. Огай // *Хирургия*. — 2003. — № 3. — С. 64—76. — Режим доступа до журн. :

[http://enoant—club.ru/\\_index.php?xid=art1sgrsgdhdf445kumfwwhhfbnnd023](http://enoant—club.ru/_index.php?xid=art1sgrsgdhdf445kumfwwhhfbnnd023)

150. Эволюционно детерминированные законы и принципы функционирования живых систем как физиологический базис адекватности выбора, целесообразности применения эноанта в оздоровительных целях. Материалы научной конференции “Биологически активные природные соединения винограда: применение в медицине продуктов с высоким содержанием полифенолов винограда”/[ Бабанин А.А., Богданов Н.Н., Богданов А.Н., Мешков, Хадж А.М.];— Симферополь, 2003. — С.9—38

151. Ковтун А. І. Стан окислювальної модифікації білків плазми крові хворих на перитоніт під впливом гіпербарооксії та даларгіну / Ковтун А.І., Мещишен І.Ф., Коновчук В.М. // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. — 2000. — №1(д). — С. 421—423.

152. Ковтун А. І. Стан глутатіонової системи печінки щурів за дії даларгіну та гіпербарооксії. / А. І. Ковтун, І. Ф. Мещишен, Н. В. Давидова // — 2000. — Вип.9, кн.2. — С. 800—804.

153. Ковтун А. І. Вплив даларгіну та гіпербарооксії на стан глутатіонової системи печінки щурів за умов гострого експериментального перитоніту / А. І. Ковтун, І. Ф. Мещишен // *Медична хімія*. — 2001. — Т.3, №3. — С. 52—54.

154. Ковтун А. І. Застосування гіпербарооксії та даларгіну у комплексному лікуванні хворих з гнійно-септичними ускладненнями / А. І. Ковтун, В. М. Коновчук, І. Ф. Мешишен, С. О. Акентьєв, М. М. Кокалко // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2001. — №2(д). — С. 92—93.

155. Ковтун А. І. Антиоксидантні ефекти даларгіну за умов гіпербарооксії у щурів з гострим експериментальним перитонітом / А. І. Ковтун, В. М. Коновчук, І. Ф. Мешишен, С. О. Акентьєв, П. М. Карпо, В. М. Лопатін // Клінічна та експериментальна патологія. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 15—17.

156. Церулоплазмін. Функції в організмі, фармакологічні властивості та використання в клінічній практиці / [ Бердинських Н.К., Курищук К.В., Лялюшко Н.М., Рядсь-ка Л.С. ]. — К.: видавничий центр “Просвіта”, 2001. —46 с.

157. Гусева С. А. Церулоплазмин: физико-химические свойства, функции в организме, клиническое применение / С. А. Гусева, А. О. Петруша, Я. П. Гончаров // Український журнал гематології та трансфузіології. — № 4 (4) — 2004. — С. 46—51.

158. Голотюк В. В. Можливість корекції церулоплазміном ендогенної інтоксикації, що зумовлена обструкцією ободової кишки / В. В. Голотюк // Онкологія. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 286—289.

159. Старенькая И. “Церулоплазмин” - биогенный, антиоксидантный лекарственный препарат / И. Старенькая // Здоровья України. — 2006. — № 15—16. — С. 13—14. — Режим доступу до журн. :

<http://health—ua.com/articles/1368.html>

160 Лебедев В. В. Супероксидная теория патогенеза и терапии иммунных расстройств / В. В. Лебедев // Вест. РАМН. — 2004. — № 2. — С. 34—40.

161. Эделева Н. В. Новые возможности профилактики и коррекции послеоперативных гнойносептических осложнений и полиорганной недостаточности в онкохирургии / М. А. Осипова, Е. Р. Немцова и др. // Анестезиол. и реаниматол. — 1997. — № 3. — С. 36—41.

162. Hamed S. A. Blood levels of trace elements, electrolytes, and oxidative stress/ antioxidant systems in epileptic patients. / S. A. Hamed, M. M. Abdellah // J.

Pharmacol. Sci. — 2004. — Vol. 96, N 4. — P. 465—473.

163. Fisher A. E. Therapeutic chelators for the twenty first century: new treatments for iron and copper mediated inflammatory and neurological disorders. / A. E. Fisher, D. P. Naughton // *Curr. Drug Deliv.* — 2005. — Vol. 2, N 3. — P. 261—268.

164. Тарасов Н. И. Динамика содержания перекисленных липидов и церулоплазмينا в сыворотке крови больных с неосложненным и осложненным послеоперационным периодом трансуретральной электрорезекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы / Н. И. Тарасов, И. А. Волчегорский, А. Ю. Васильев // *Урология.* — 2001. — № 1 — С. 16—18.

165. Сенюк О. Ф. Исследование физиологических функций церулоплазмينا человека. Влияние церулоплазмينا на иммунциты в норме и при патологии / О. Ф. Сенюк, О. В. Скоробогатько, П. Д. Тарасенко // *Биохимия.* — 1994. — Т. 59 — С. 1503—1510.

166. Медведский М. А. Церулоплазмин: влияние на функции нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов и продукцию цитокинов мононуклеарами крови человека *in vitro* / М. А. Медведский, Е. Т. Захарова, М. М. Шавловский // *Мед. имм. мунол.* — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 128—129.

167. Абдрахманова Л. М. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом / Л. М. Абдрахманова, У. Р. Фархутдинов, Р. Р. Фархутдинов // *Тер. архив.* — 2001. — Т. 73, № 3. — С. 45—48.

168. Никитин А. В. Клиническая эффективность ингаляций супероксида и их влияние на кристаллическую структуру и систему антирадикальной защиты сыворотки крови и конденсата выдыхаемого воздуха у больных бронхиальной астмой / А. В. Никитин, А. А. Зуйкова // *Тер. архив.* — 2001. — Т. 73, № 3. — С. 20—23.

169. Клиническая эффективность препарата церулоплазмин при вирусных гепатитах В и С. / [Н. Д. Никифоров, Б. И. Санин, М. П. Шерстнев, Ю. А. Владимиров и др.]. — Тез. докл. IV Рос. нац. конгр. “Человек и лекарство”. — М., 1999. — С. 318.

170. Immune activation and oxidative damage in HIVVpositive and HIVVnegative adolescents. / [C. B. Stephensen, G. S. Marquis, S. D. Douglas, C. M. Wilson] // J. Acquir Immune Defic. Syndr. — 2005. — Vol. 38, N 2. — P. 180—190.

171. Алсынбаев М. М. Возможности использования некоторых иммуномодуляторов эндогенной природы в лечении больных гнойновоспалительной патологией / М. М. Алсынбаев, Ю. А. Медведев, Е. В. Бобкова // Мед. иммунол. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 302.

172. Алексеев С. А. Схемы противовоспалительной фармакотерапии в комплексном лечении экспериментального перитонита / С. А. Алексеев, И. Н. Семененя, И. Э. Адзерихо, Ю. М. Гаин, Ю. А. Соколов // Известия Национальной академии наук Беларуси: Серия медицинских наук. — 2006. — № 1. — С. 27—30.

1. 173. Сироштан А. ИМУНОФАН - “щит и меч” вашего организма / Сироштан А. // Газета Аптека.ua. — Статья №437 (16) 26.04.2004. — Режим доступа до журн. : <http://www.apteka.ua/online/20529/>

174. Інструкція для застосування препарату Пентоксифілін-Дарниця // <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=4247>

175. Кирик Д. Л. Диклофенак компании “Дженом Биотек” быстрое устранение воспаления и боли / Д. Л. Кирик, И. Ф. Полякова // Газета Аптека.ua. — Статья № 316 (45) 19.11.2001. — Режим доступа до журн. :

<http://www.apteka.ua/online/16584/>

176. Дроздова О. О. Вплив бутаксану на перебіг експериментального перитоніту / О. О. Дроздова // Клінічна фармація. — 2008. — № 2. — С. 66—68.

177. Н.А. Клименко, И.А. Пришева Роль вегетативной нервной системы в патогенезе воспаления / Н.А. Клименко, И.А. Пришева // Архив клинический и экспериментальной медицины. — 2000. — № 3. — С. 11—14. — Режим доступа до журн. : [http://www.acem.dsmu.edu.ua/show\\_text.php?text\\_id=221](http://www.acem.dsmu.edu.ua/show_text.php?text_id=221)

178. Дзюбенко Н. Ю. Состояние кислотно-щелочного равновесия и электролитного баланса при экспериментальном перитоните у крыс // Сборник тезисов USRP. — 2005. — Режим доступа до журн. :

[http://www.usrp.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=907:2008—08—30—19—26—21&catid=66:2008—10—15—16—42—23&Itemid=142](http://www.usrp.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=907:2008—08—30—19—26—21&catid=66:2008—10—15—16—42—23&Itemid=142)

179. Осочук С. С. Изменения липидной композиции микросом печени крыс при экспериментальном перитоните / С. С. Осочук, Н. Ю. Коневалова // *Новости хирургии.* — 2006. — № 6. — С. 2—6. — Режим доступа до журн. : <http://elibrary.ru/contents.asp?issueid=640054>

180. Ветра Я. Я. Цитокины / Я. Я. Ветра, Л. В. Иванова, И. Э. Крейле // *Гематология и трансфузиология.* — 2000. — № 4. — С. 45—48.

181. Slifka M. K. Clinical implications of dysregulated cytokine production / M. K. Slifka, J. L. Whitton // *J. Mol. Med.* — 2000. — V. 78, №2. — P. 74—80.

182. Возианов А. Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А. Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К. П. — Киев: Наукова думка, 1998. — 320 с.

183. Малычева В. Н. Разработка препаратов на основе генно-инженерных цитокинов / В. Н. Малычева, Н. М. Пустошилова, Е. Д. Даниленко // *Медицинская иммунология.* — 2001. — Т.3, №3. — С. 369—378.

184. Змушко Е. И. Клиническая иммунология / Е. И. Змушко, Е. С. Белозёров, Ю. А. Митин // *Руководство для врачей.* — СПб, 2001. — 574 с.

185. Смирнова В. С. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В. С. Смирнова и И. С. Фрейдлин. — СПб, 2000. — 561 с.

186. Кетлинский С. А. Перспективы клинического применения рекомбинантных цитокинов / С. А. Кетлинский // *Вестн. РАМН.* — 1993. — С. 2—11.

187. Тимченко В. Н. Клиническая эффективность иммуномодулирующих препаратов в терапии вирусных гепатитов В и С у детей : мат. науч.—практ. конф. педиатров России [" Фармакотерапия инфекционных болезней у детей"] / В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, И.В. Ульянова. — Москва, 2001. — 76 с.

188. Nand S. A phase 11 trial of interleukin-2 in myelodysplastic syndrome / S. Nand, W. Stock, P. Stiff et al. // *Br. J. Haematol.* — 1998. — № 101. — P. 205.

189. Даусон М. М. Интерлейкин-2. Руководство по иммунофармакологии / М. М. Даусон, М. Мур. — М., 1998. — 307 с.

190. Arakawa T. Structure of unfolded and refolded recombinant derived [Ala125] interleukin-2 / T. Arakawa, T. Boone et. al. // *Biochemistry.* — 1996. — №

25. — P. 74—82.

191. Brandhuber R. J. Three-dimensional structure of interleukin-2 / R. J. Brandhuber, T. Boone et al. // *Science*. — 1997. — № 238. — P. 1707.

192. Hellstrand K. Histamine and interleukin-2 in acute myelogenous leukemia / K. Hellstrand, U. Mellqist, E. Wallhult et al. // *Leuk.Lymph.* — 1997. № 27. — P. 429.

193. Rosenberg S. A. Biological activity of recombinant human interleukin-2 produced in *Escherichia coli* / S. A. Rosenberg, E. A. Grimm // *Science*. — 1994. — № 223. — P. 1412.

194. Hooton J. W. L. Interaction of interleukin-2 with cells: quantitative analysis of effects / J. W. L. Hooton, C. Gibbs, V. Paetkau // *Immunol.* — 1995. — № 135. — P. 24—64.

195. Caligiuri M. A. Selective modulation of human killer cells in vivo following prolonged infusion of low dose recombinant interleukin-2 / M. A. Caligiuri, C. Murray, R. J. Soffer et al. // *Clin. Invest.* — 1993. — № 91. — P. 123—132.

196. Hank J. A. Distinct clinical and laboratory activity of two recombinant interleukin-2 preparations / J. A. Hank, J. Surfus, J. Gan et al. // *Clin. Cancer res.* — 1999. — № 5(2). — P. 281—289.

197. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // *Immunol. Methods*. — 1993. — № 65. — P. 55.

198. Robb R. J. Interleukin-2: the molecule and its function / R. J. Robb // *Immunol. Today*. — 1994. — № 5. — P. 203.

199. Rosenberg S. A. Biological activity of recombinant human interleukin-2 produced in *Escherichia coli* / S. A. Rosenberg, E. A. Grimm // *Science* 1994. — № 223. — P.14—18.

200. Smith K. A. Interleukin-2: infection, impact and implication / K. A. Smith // *Science*. — 1998. — № 240. — P. 1169.

201. Основы иммунокоррекции. / Под ред. И. Д. Столярова. — СПб, 1999. — 48 с.

202. Голофеевский В. Ю. Рекомбинантный интерлейкин-2 (Ронколейкин) в

лечении тяжёлых вариантов острой пневмонии: мат. V Всерос. науч.-практ. конф. ["Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении"] / В. Ю. Голофеевский, А. Б. Смолянинов, В. В. Пчелин [и др.]. — СПб, 2001. — С. 48—49.

203. Журкин А. Т. Влияние интерлейкина-2 на иммунологические и биохимические показатели больных гепатитом С / А. Т. Журкин, С. Л. Фирсов, М. В. Маркова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — № 5. — С. 28—31.

204. Кетлинский С. А. Перспективы клинического применения рекомбинантных цитокинов / С. А. Кетлинский. — Вестн. РАМН, 1993. — № 2. — 11с.

205. Козлов В. К Ронколейкин®: биологическая эффективность, иммунокорректирующая и клиническая эффективность / В. К Козлов. — СПб, 2002. — 86 с.

206. Коррекция иммунореактивности рекомбинантным ИЛ-2 / [В. К. Козлов, М. Н. Смирнов, В. Н. Егорова, М. Ф. Лебедев ]. // Пособие для врачей. — СПб, 2001.— 24 с.

207. Костюченко А. Л. Ронколейкин®: Иммунокоррекция в лечении сепсиса / А. Л. Костюченко. — СПб, 2000. — 11с.

208. Ронколейкин®: иммунотерапия инфекционных заболеваний / Ю. В. Лобзин, В. К. Козлов, А. Т. Журкин // Иммунология, аллергология, инфектология. — 2001. — № 2. —С. 19—35.

209. Galkina O. V., Petrov S. V., Smirnov M. N. et al. Immunological effects following interleukin-2 therapy of patients with sepsis and peritonitis. In: The immune consequences of trauma, shock and sepsis. Mechanisms and therapeutic approaches. Abstr. of 4-the Int. Congr. Munich, 4—8 March, 1997. — P. 879—883.

210. Современные тенденции иммунотерапии и злокачественных опухолей / [О. Е. Молчанов, И. А. Попова, В. К. Козлов, М. И. Карелин]. — СПб, 2001. — 85 с.

211. Фрейдлин И. С. Иммунная система и её дефекты / И. С. Фрейдлин. — СПб, 1998. — 112с.



212. Кузнецов В. П. Иммунокорректирующее лечение при инфекциях - вопросы стратегии / В. П. Кузнецов, Е. В. Маркелова, Н. В. Колесеникова // Успехи клинической иммунологии и аллергологии. — М., 2001. — Т. 2. — Р. 199—230.

213. Кетлинский С. А. Эндогенные иммуномодуляторы / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев, А. А. Воробьев. — СПб.: "Гиппократ", 1992. — 255 с.

214. Смирнов В. С., Малинин В. В., Кетлинский С. А. Терапия вторичных иммунодефицитных состояний пептидными биорегуляторами / В. С. Смирнов, В. В. Малинин, С. А. Кетлинский // Иммунодефицитные состояния. — 2000. — С. 477—533 .

215. Тимченко В. Н. Результаты использования препарата Ронколейкин® у детей при лечении вирусных гепатитов с гемоконтактным механизмом заражения: мат. науч. конф. ["Клинические перспективы в инфектологии"] / В. Н. Тимченко, И. В. Бабаченко, И. В. Ульянова [и др.]. — СПб, 2001 — С. 186—187.

216. Клиническая иммунология / Е. И. Змушко, Е. С. Белозёров, Ю. А. Митин // Руководство для врачей. — СПб, 2001.— 574 с.

217. Смирнова В. С. Иммунодефицитные состояния / Под ред. В. С. Смирнова, И. С. Фрейдлин. — СПб, 2000.

218. Гаврилин С. В., Козлов В. К., Лебедев В. Ф., Толстой А. Д. Рекомбинантный ИЛ-2 в профилактике и лечении сепсиса // Матер. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов. — 11-5 сентября 2002 г. — Омск. — Режим доступа до журн. :

<http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1604.htm>

219. Состояние системы нейтрофильных фагоцитов в модели экспериментального перитонита / Е. А. Чагина, С. А. Комогорцева, Е. Н. Олесик, Р. Е. Саларев. // Современные наукоемкие технологии", № 10 за 2005 год Тезисы научн. конф. с международным участием, 20-27 ноября 2005г. о.Тенерифе (Испания). — С. 69. — Режим доступа до журн. :

[http://www.rae.ru/snt/?section=content&op=show\\_article&article\\_id=4411](http://www.rae.ru/snt/?section=content&op=show_article&article_id=4411)

220. Анисимов А. Ю. Иммунотерапия Ронколейкином в комплексном лечении больных абдоминальным сепсисом / А. Ю. Анисимов // Пособие для

врачей. — Казань, 2004 — 28 с.

221. Пастухова Н. К. Опыт применения ронколейкина в лечении гинекологического сепсиса и осложнений острых хирургических заболеваний и травм брюшной полости: тезисы докл. V Росс. Нац. Конгр. ["Человек и лекарство"] / Н. К. Пастухова. — Москва, 1998 — 164 с.

222. Петров С. В. Применение Ронколейкина в комплексном лечении перитонита / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, О. В. Галкина. // Сб. "Актуальные проблемы лечебной практики". — СПб, 1995. — 26 с.

223. Петров С. В. Коррекция Ронколейкином иммунного статуса в раннем послеоперационном периоде: тезисы докл. V Росс. Нац. Конгр. ["Человек и лекарство"] / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, М. В. Прокофьева [и др.]. — Москва, 1998. — 516 с.

224. Петров С. В. Иммунокоррекция Ронколейкином у больных с сепсисом и тяжелой хирургической инфекцией по результатам двойного слепого метода исследования: тезисы докл. V Росс. Нац. Конгр. ["Человек и лекарство"] / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, А. А. Тотолян, М. Н. Смирнов. — Москва, 1998. — 516 с.

225. Петров С. В. Иммунокоррекция Ронколейкином® у больных сепсисом и тяжёлыми формами перитонита: матер. симп. ["Иммунотерапия в хирургической практике"] / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, О. В. Фионик [и др.]. — СПб, ВМА, 1999. — С. 12 — 17.

226. Петров С. В. Клиническая эффективность применения препарата Ронколейкин у септических больных: матер. науч.-практ. конф. ["Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии"] / С. В. Петров, О. В. Фионик, А. А. Крылов [и др.]. — СПб, 1997. — С. 45—46.

227. Попович А. М. Интерлейкин-2: иммунобиология и иммунотерапия / А. М. Попович. — СПб: Изд-во "Скиф", 2004. — 36 с.

228. Попович А. М. Интерлейкин-2: опыт клинического применения / А. М. Попович, В. Н. Егорова. — СПб: изд-во «Издательский дом "Новости правопорядка"», 2006. — Издание 2-е. — 39 с.

229. Цитокиновая терапия при травме и посттравматических гнойно-септических осложнениях / [А. М. Попович, А. С. Симбирцев, А. Г. Соловьёв, М.

Н. Смирнов]. — Медицинская иммунология, 2000. — Т. 2. — № 2. — 231 с.

230. Результаты применения Ронколейкина в раннем послеоперационном периоде у больных перитонитом / М. В. Прокофьева, Н. А. Бубнова, А. Ю. Дубикайтис, О. В. Галкина. — Матер. науч.-практ. конф. «Гнойные заболевания и инфекционные осложнения в хирургии». — СПб, 1997. — С. 10—11.

231. Петров С. В. Эндолимфатическая терапия с коррекцией лимфотока и иммуностимуляция в лечении перитонита / С. В. Петров, Н. А. Бубнова, Р. В. Тонэ, О. В. Галкина // Актуальные вопросы лечения желудочно—кишечных кровотечений и перитонита. — Санкт-Петербург, 1995. — С. 119—120.

232. Протоколы интенсивной терапии больных с перитонитом, рекомендованные 9-ым съездом федерации анестезиологов и реаниматологов. Иркутск, 2004. // СПб: «Альтернативная полиграфия», 2005. — 47 с.

233. Болотников А. И. Иммунореабилитация при тяжелой сочетанной травме / А. И. Болотников, В. Е. Розанов, А. В. Кривцов, Г. Е. Майлова, М. В. Розанова // Медицинские науки. — 2006. — № 3(21). — С. 36 — 38.

234. Болотников А. И. Принципы иммунокорректирующей терапии при гнойно-септических осложнениях сочетанной травмы // Современные и новые технологии в медицинской практике: Сб. научно-практических трудов 150 Центрального военного госпиталя космических войск. — Краснознаменск, 2006. — Т.3,Ч.1. — С. 24—26.

235. Комплексная оценка показателей иммунитета при комбинированной иммунокоррекции лейкинфероном инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы / Розанов В. Е., Болотников А. И., Душкина И. А., Харрасова Т.Х. // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургической инфекции: Сб. матер. VII Всеармейской международной конференции. — Подмосковье, 2007. — С. 55—56.

236. Механизмы иммунодефицита и их коррекция у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой / Болотников А. И., Розанов В. Е., Душкина И. А., Розанова М. В., Харрасова Т. Х., Згирский Р. Ф. // Актуальные вопросы профилактики, диагностики и терапии хирургической инфекции: Сб. матер. VII Всеармейской международной конф. — Подмосковье, 2007. — С. 63—64.

237. Роль ронколейкина в комплексном лечении инфекционных осложнений тяжелой сочетанной травмы: Тез. докл. III научно-образовательной конф. травматологов-ортопедов Федерального медико-биологического агентства / В. Е. Розанов, А. И. Болотников, И. А. Душкина, Т. Х. Харрасова. — Дубна, 2007. — С. 15.

238. Болотников А. И. Иммунопатогенез и цитокиноterapia тяжелой сочетанной травмы живота, осложненной перитонитом / А. И. Болотников // Военно-медицинский журнал. — 2008. — №7. — С. 56.

239. Свободно-радикальные процессы в механизмах формирования гнойно-септических осложнений тяжелой сочетанной травмы: Матер. VIII научно-практ. конф. хирургов федерального медико-биологического агентства / В. Е. Розанов, А. В. Бондаренко, А. И. Болотников — Северск, 2006. — С. 39— 40.

240. Влияние гипохлорида натрия на антиоксидантную активность по уровню тиоловых групп у больных с токсической фазой перитонита в ранний послеоперационный период (Тез. докл. VIII Всероссийского съезда анестезиологов-реаниматологов, 11-15 сентября 2002 г., Омск.) / С. М. Шкабаров, Р. Е. Лахин, О. Д. Ставовой, Н. А. Куликова, Н. И. Митрофанова — Режим доступа до журн. : <http://anesth.medi.ru/omsk/omsk1642.htm>

241. Кузин М. И. Раны и раневая инфекция. / М. И. Кузин, Б. М. Костючонок. — 2-е изд. — М. : Медицина, 1990. — 592 с.

242. Жилина С. В. Диагностика сепсиса: микробиология и клиника / С. В. Жилина, Н. В. Пивкина, С. В. Поликарпова // Клин. антибиотикотерапия. — 2005. — № 4. — С. 37

243. Alberti C. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study / C. Alberti, Ch. Brun-Buisson, H. Burhardi // Intensive Care Med. — 2002. — № 2. — P. 108—121.

244. Кузин М. И. Количественный контроль микрофлоры гнойных ран / М. И. Кузин, И. И. Колкер, Б. М. Костюченко // Хирургия. — 1980 . — № 11. — С. 3—7.

245. Кузин М. И. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин, Б. М. Костючонок — М. : Медицина, 1981.— 688 с.

246. Гринёв М. В. Хирургический сепсис / М. В. Гринёв, М. И. Громов, В. Е. Комраков. — М. : СПб, 2001. — 315 с.
247. Дідич О. Сучасні погляди на патогенез і лікування сепсису / О. Дідич, О. Яворський, Т. Гук // Сепсис і антибактеріальна терапія. — Алушта, 1998. — С. 269—273.
248. Balk R. A. Severe sepsis and septic shock: definition, epidemiology and clinical manifestation / R. A. Balk // Crit. Care Clin. — 2000. — № 2. — P. 1—8.
249. Саенко В. Ф. Сепсис. / В.Ф. Саенко // Сепсис и антибактериальная терапия. — К. : “Нора—принт”, 1997. — С. 4—6.
250. Савельева В. С. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: практ. рук. / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. — М. : Литерра, 2006. — 168 с.
251. Яковлев В. П. Применение имепенема для лечения больных с хирургической инфекцией / В. П. Яковлев, Л. А. Юлатун, Е. П. Хлебников // Антиб. и химиотерапия. — 1995. — Т. 40, № 4. — С. 40—44.
252. Хирургические инфекции: практ. рук. / Под ред. И. А. Ерюхина [и др.]. — изд. 2е, пер. и доп. — М.: Литерра, 2006. — 736 с.
253. Opal S. M. Critical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative bacterial sepsis / S. M. Opal, J. Cohen // Crit. Care Med. — 1999. — № 27.
254. Zapata-Sirvent R. The bacterial translocation / R. Zapata-Sirvent, J. Hansbrough // Genetic. — 2002. — V. 46, № 2. — P. 137—151.
255. Deith E. A. The bacterial translocation / E. A. Deith // Gut ( England), 2004. — V. 35, ( 1 suppl.). — P. 523—527.
256. Panichi G. Antibiotic therapy of anaerobic infection / G. Panichi // Infect. Dis. — 2008. — suppl. 62. — P. 47—51.
257. Cuncha B. A. Antimicrobial therapy in sepsis / B. A. Cuncha, M.V. Gill.— 2004. — P. 483—492.
258. Крейдич С. А. Особенности использования тиенама в интенсивной терапии гнойно-септических осложнений / С. А. Крейдич, А. В. Карпенко, А. А. Кузьменко // Сепсис и антибактериальная терапия. — Алушта, 1998. — С. 274—

275.

259. Nord C. E. Frequency of meeting and significance of intraperitoneal aerobic and anaerobic bacteria in surgical infections / C. E. Nord // *Infections in surgery*. — 2003. — V. 8, № 2. — P. 25—31.

260. Hugonnet S. Bacteremic sepsis in intensive care: temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis / S. Hugonnet, S. Harbarth, K. Ferriere et al. // *Ibid.* — 2003. — № 2. — P. 390—394.

261. Бойчак О. В. Деякі екологічні особливості мікрофлори нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет / О. В. Бойчак, С. Ш. Климюк, Р. І. Цицюра // *Шпитальна хірургія*. — 2002. — № 4. — С. 18—21.

262. Місцеве лікування гнійної рани за допомогою еубіотиків / М. О. Ляпіс, С. І. Климюк, П. О. Герасимчук, Р. І. Цицюра // *Вісник національного мед. Ун-ту*. — Вінниця, 2004. — № 8. — С. 111 — 113.

263. Застосування А-бактерину в гнійно-септичній хірургії / М.О. Ляпіс, П.О. Герасимчук, Л.Ю. Іващук [та ін. ]: матер. Наук-практ. конф. “Пробіотики - XXI століття. Біологія. Медицина. Практика”. — 2004. — С. 109—113.

264. Buckley M. Imipenem, cilastatin / M. Buckley, R. Brogden, L. Barradel // *Drugs*. — 2002. — V. 44, № 3. — P. 408 — 444.

265. Саенко В. Ф. Антибактериальная терапия больных с инфицированным некротическим панкреатитом / В. Ф. Саенко, С. П. Ломоносов, В. И. Зубков, С. А. Андреещев // *Клін. Хірургія*. — 2000. — № 8. — С. 5 — 8.

266. Пасечніков С. П. Застосування тієнаму для екстреної антибактеріальної терапії гострого гнійного пієлонефриту / С. П. Пасечніков, В. М. Плогребинський, А. В. Руденко, М. В. Мітченко // *Сепсис і антибактеріальна терапія*. — Алушта, 1998. — С. 84—87.

267. Roberts J. A. Dose adjustment and pharmacokinetics of antibiotics in severe sepsis and septic shock / Roberts J. A., Lipman J. // *Infectious Diseases in critical care*. — Berlin, 2007. — P. 122—146.

268. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека / *Медицинская иммунология*. — 1999. — Т.1, № 5. — С. 21—43.

269. Mancini G. Immunological aspect of sepsis / G. Mancini, I. Tahey, E. MeKelvey // *Immunology*. — 1995. — Vol. 74. — P. 84—102.

270. Haskov V. Immunological diagnostic / V. Haskov, J. Kaslic, J. Rina Et al // *Immunol.* — 1978.— № 4. — P. 399—406.

271. Зильбер Л. А. Иммунологический анализ / Зильбер Л. А. — М. : Медицина, 1986. — 299 с.

272. Николайчик В. В. Способ определения «средних молекул» / В. В. Николайчик, В. М. Моин, В. В. Кирковский // *Лаб. Дело*. — 1991. — № 10. — С. 13—18.

273. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования. Применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. Приказ № 535 от 22.04.1985 г. / *Бактеріологія і вірусологія: Нормативно-виробниче видання*. — К.: МНІАЦ медичної статистики; МІЦ “Медінформ”, 2004. — С. 126—180.

274. Определитель бактерий Берджи: в 2 т. / [под ред. Дж. Хоулта., Н. Крига., П. Снита., Дж. Стейнли., С. Уильямса. ; пер. с англ. под ред. акад. РАН Г. А. Заварзина. — М. : Мир, 1997. — Т. 1. — 1997. — 800 с.

275. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробним мікроорганізмами / [В. Ф. Дяченко, С. В. Бірюкова, З. Г. Старобінець, М. Ф. Калівніченко, В. В. Флегонтова]. — Х. : Логос, 2000. — 35 с.

276. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. Том 3. Клиническая бактериология. Бактериологические исследования. Микологические исследования. Паразитологические исследования. Инфекционная иммунодиагностика. Молекулярные исследования в диагностике инфекционных заболеваний / Под ред. В. В. Меньшикова. — М.: Лабора, 2009. — С. 3—83.

277. Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів // *Збірник наказів з питань боротьби із внутрішньолікарняними інфекціями*. — К. ;, 2010. — С. 5—57.

278. Прогностичні імунологічні критерії перебігу гострого деструктивного

панкреатиту та гнійно-септичної інфекції / І. М. Дейкало, І. В.Чепіль, А. В. Махніцький, Д. С. Гринюк // Шпитальна хірургія. — 2008. — № 4. — С. 66—70.

279. Дейкало І. М. Ронколейкін в комплексному хірургічному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : підсумкова науково-практична конференція, 17 червня 2010 р. : матеріали конф. — Тернопіль. — 2010. — С. 60—61.

280. Дейкало І. М. Вплив препарату Ронколейкін на перебіг гострого абдомінального сепсису у різні терміни післяопераційного періоду / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький // Медична наука-2010 : всеукраїнська науково-практична конференція, 16-17 грудня 2010р. : матеріали конф. — Полтава. — 2010. — С. 79—81.

281. Дейкало І. М. Імунокорекція в комплексному лікуванні хворих на гострий абдомінальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, М. Б. Соколик // Шпитальна хірургія. — 2010. — № 4. — С. 27—31.

282. Дейкало І. М. Характер мікрофлори та її чутливість до антибіотиків у хворих на гострий абдомінальний сепсис / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, В. М. Привроцький, М. Б. Васильків // Вісник наукових досліджень. — № 4. — 2010. — С. 88-91.

283. Дейкало І. М. Вплив рекомбінантного інтерлейкіну-2 на показники цитокінів у хворих з різним ступенем важкості перебігу гострого абдомінального сепсису / І. М. Дейкало, А. В. Махніцький, І. В.Чепіль // Шпитальна хірургія. — 2011. — № 1. — С. 40—44.

285. Патент на корисну модель 57160 (UA), МПК: А 61 М 5/00. Спосіб санації черевної порожнини при гнійному перитоніті / Махніцький А.В. — № u 2010 09598 ; заявл. 02.08.2010 ; опубл. 10.02.2011, Бюл. № 3.



УКРАЇНА

UKRAINE



## ПАТЕНТ

НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

№ 57160

СПОСІБ САНАЦІЇ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИИ ПРИ  
ГНІЙНОМУ ПЕРИТОНІТІ

Видано відповідно до Закону України "Про охорону прав на винаходи і корисні моделі".

Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 10.02.2011.

Голова Державного департаменту  
інтелектуальної власності

М.В. Паладій







## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, публікації, тощо): Список сесійної гербової порцеляни при експериментальній
  2. Ким запропонована, адреса, виконавець: ст. лаборант кафедри фармації та стоматології асистент з фармацевтикою  
Маліцький А. Ю.
  3. Джерело інформації: лист на адресу номеру 51150 (ЛІА) дати 16.02.2014 № 4.2010.09.538  
субот. 10.02.2014 бюл. № 5
  4. Де і коли впроваджено: лікарня  
4.01.2014  
(назва лікувального закладу, дата впровадження)
  5. Результати впровадження за період з 2.2010 по 12.2010  
 позитивні (кількість спостережень) 18  
 невизначені (кількість спостережень) \_\_\_\_\_  
 негативні (кількість спостережень) \_\_\_\_\_
  6. Ефективність впровадження: значиме збільшення кількості призначень  
вирізняє експеримент з гербової порцеляни, що  
якщо порівняти з виробленою фармою до 1-2 раз  
швидше в порівнянні з комерційною фармою
- Зауваження, пропозиції: \_\_\_\_\_

Дата 4.01.14



Підпис \_\_\_\_\_

Головний лікар

Сидір Іван Михайлович



ЗАТВЕРДЖУЮ  
Головний лікар  
КЗТОР "Тернопільська університетська лікарня"  
А. Дрига М.Я.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Спосіб санації черевної порожнини при гнійному перитоніті.
2. Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі 1.  
Автор: Махніцький Андрій Вікторович
3. Джерело інформації:
  1. Пат. 57160 (UA), МПК А 61 В 10/00; А 61 М 5/00. Спосіб Спосіб санації черевної порожнини при гнійному перитоніті / Махніцький А.В.; – № и 2010 09598; заявл. 02.08.2010; опубл. 10.02.2011, Бюл. № 3.
  4. Впроваджено по РПВ планова науково-дослідна робота
  5. Строки впровадження: з 1.02.2010 по 08.01.2011
  6. Загальна кількість спостережень: 37
  7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, що викладені в джерелі інформації

Показники	За даними	
	авторів	організації, що впроваджує
Зменшення тривалості ексудації з черевної порожнини, що дало змогу видаляти дренажі з черевної порожнини раніше контрольної групи	на 1-2 дня	на 1-2 дня
Негативні посіви на анаеробну мікрофлору	100 %	100 %

8. Зауваження, пропозиції

Відповідальний за впровадження



Гусак О.М.



ЗАТВЕРДЖУЮ

Рівненське експертно  
(спеціальний лист від якого)

15 01 01 11

районно лінійна  
(проведено випробування)

15 / 01 / 2010

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, публікації, тощо):

Спосіб санації гере-вчої пародоніти при гнійному періоститі2. Ким запропонована, адреса, виконавць: ст. лаборант магістру з стоматології та оперативної хірургії зТернопільською стоматологією Махніцький І.В.3. Джерело інформації: Листів на адресу моделі 59160 (Ц.Я.)МПК № 14 5/00 № 4 від 10.02.2008 об'єкт 10.02.2008, Бю. № 54. Де і коли впроваджено: Рівненська центральна районналінійна

(місце лікувального закладу, дата впровадження)

5. Результати впровадження за період з 02 / 2010 р по 12 / 2010 рпозитивні (кількість спостережень) 12

невизначені (кількість спостережень) \_\_\_\_\_

негативні (кількість спостережень) —

6. Ефективність впровадження:

Зменшення кількості та тривалості видалення ексудату з гере-вчої пародоніти, пародоніти виділення гребенів в на 12 днів швидше в порівнянні з ушкодженням пародоніти

Зауваження, пропозиції:

Дата 15 / 01 / 2010 р

Підпис

Головний лікар

І.В. Турко



*Тернопільська обласна лікарня швидкої допомоги*  
 (лікувальний заклад)  
 (назва лікувального закладу, в якому проведено впровадження)  
 в гербня 2010 р.

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, публікації, тощо): Клініко-імунологічні засоби використання, Ранисейніне в клінічній практиці.
  2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Махніцький Андрій Вікторович м. Тернопіль ТМНЛШД вул. Шпитальна
  3. Джерело інформації: Гусєв С.А. Иммунок № 13 Клинико-иммунологические аспекты использования Ранисейніне в клинической практике. - М. Ланс, 2002. - 67с. - Библиогр.: с.59-66
  4. Де і коли впроваджено: ТМНЛШД 10.03.2009 р.  
(назва лікувального закладу, дата впровадження)
  5. Результати впровадження за період з 03.2009 р по 05.2010 р.  
 позитивні (кількість спостережень) 38  
 невизначені (кількість спостережень) 3  
 негативні (кількість спостережень) немає
  6. Ефективність впровадження: Впровадження ефективно, розуміючи результати лікування хворих на все більшій об'єктивній системі та зменшуючи рівень смертності.
- Зауваження, пропозиції: Використовувати в подальшій клінічній практиці.

Проректор з науково-лікувальної роботи  
 ТДМУ ім. І.Я. Горбачевського

*Р. Д. Беденок* доц. Р. Д. Беденок

Дата 2 10 2010 р.

Підпис *А.В.З...*



ЗАТВЕРДЖУЮ

Тернопільське державне  
(лікувальний заклад в школі)медичний університет ім.  
прев'єдано (впровадження)  
Горбова  
2 вересня 2010 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження (Інформаційний лист, методичні рекомендації, публікації, тощо): Уклініко-інформаційні елементи використання рекомендаційного 16-2, Ред. мобільних в клінічній практиці
2. Ким запропонована, адреса, виконавець: Михайлович Мурини Н. В. ст. лаборант наддодатку загальної та оперативної хірургії з торакоабдоминальною патологією ТДМУ ім. Г. Я. Горбова м. Тернопіль
3. Джерело інформації: Гусева С. В., Мурини Н. В. Інформаційно-аналітичні елементи використання Рекомендаційного 16-2, Ред. мобільних в клінічній практиці - м. Тернопіль, 2005 - 67 с.
4. Де і коли впроваджено: ТДМУ ім. Г. Я. Горбова з самого Наддодатку загальної та оперативної хірургії з торакоабдоминальною патологією 20.03.2009 р.
5. Результати впровадження за період з 03.2009 по 03.2010
- позитивні (кількість спостережень) 38
- невизначені (кількість спостережень) 3
- негативні (кількість спостережень) немає
6. Ефективність впровадження: Впроваджено в навчальний процес на Наддодатку загальної та оперативної хірургії з торакоабдоминальною патологією
- Зауваження, пропозиції: Розширювати для покращення на всьому процесу на хірургічних наддодатках

Дата 02.06.2010 р.Підпис АВЗР