

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ПЛИТКА ОЛЕНА ВАСИЛІВНА**

УДК616.94:616.381-002.-06:612.017:612.127.2]-092 (043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОЇ СИСТЕМИ ТА**  
**КИСНЕВОГО БАЛАНСУ ПРИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ СЕПСИСІ**  
**(КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

\_\_\_\_\_ Плитка О.В.

Науковий керівник: **Гнатів Володимир Володимирович**, доктор медичних  
наук, професор

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Плитка О. В.* Патолофізіологічні особливості імунної системи та кисневого балансу при перитонеальному сепсисі (клініко-експериментальне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Мета дисертаційної роботи полягала у дослідженні патогенетичних особливостей порушень імунної системи і кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис різного ступеня тяжкості; в експерименті на тваринах розробки способу лікування перитонеального сепсису аналогом антиретрикулярної цитотоксичної сироватки О.О.Богомольця.

Для досягнення встановленої мети проведено обстеження 101 пацієнта із перитонеальним сепсисом різного ступеня тяжкості, які перебували на лікуванні в Тернопільській обласній клінічній лікарні з 2019 по 2022 рік.

Основну групу склали 101 пацієнт із перитонеальним сепсисом, важким сепсисом та септичним шоком. Група контролю складалась із 20 клінічно здорових добровольців. Пацієнтів розподіляли на групи згідно з критеріями міжнародної класифікації сепсису та рекомендацій погоджувальної конференції Сепсис-3 (2016) та Сепсис-1 (2001).

Перитонеальний сепсис частіше виявляли у пацієнтів вікового діапазону 40-60 років. Середній вік хворих становив  $(45,5 \pm 3,4)$  років: чоловіків –  $(48,3 \pm 3,4)$  років, жінок –  $(42,7 \pm 3,5)$  років.

При оцінюванні пацієнтів за шкалою APACHE II середній показник становив – 14,0 балів; а за шкалою SOFA – 10,3 балів.

Протягом перших 2-х годин після виставлення діагнозу: перитонеальний сепсис та ступеня його тяжкості у сироватці крові хворих досліджували рівень цитокінів IL-1 $\beta$ , -2, -6, -10 та TNF- $\alpha$ ; визначали концентрацію прокальцитоніну (ПКТ) та С- реактивного білка (С-РБ).

Виявили, що у хворих на перитонеальний сепсис показник інтерлейкіну-1 $\beta$  становив (7,45  $\pm$  0,6) пг/мл, чим перевищував контрольні величини у 2,9 рази; у хворих на тяжкий сепсис (9,4  $\pm$  0,9) пг/мл, що більше групи контролю у 3,7, а при септичному шоці (10,5  $\pm$  0,5) пг/мл, у 4,2 рази вище контрольної групи. Концентрація фактора некрозу пухлин- $\alpha$  у крові хворих на перитонеальний сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок виявилася вищою від контрольних значень у 1,1, 9,2 та 2,9 рази, що становило при сепсисі (6,1  $\pm$  0,77) пг/мл, при важкому сепсисі – (52,0  $\pm$  3,71) пг/мл та септичному шоці – (16,4  $\pm$  4,57) пг/мл відповідно. Концентрація інтерлейкіну-6 у хворих на перитонеальний сепсис становила (49,5  $\pm$  2,37) пг/мл, за наявності тяжкого сепсису (109,6  $\pm$  6,22) пг/мл, а при септичному шоці (101,2  $\pm$  5,7) пг/мл, що відповідно у 8,4, 18,8 та 17,4 разів вище контрольних показників.

У хворих на сепсис і тяжкий сепсис перитонеального генезу показник інтерлейкіну-2 знижувався у 1,85 рази до (2,0  $\pm$  0,03) пг/мл, а за наявності септичного шоку – у 1,6 рази порівняно з контрольною групою та становив (2,2  $\pm$  0,04) пг/мл. Інтерлейкін-10 у хворих на сепсис підвищувався у 1,28 рази і дорівнював (6,4  $\pm$  0,45) пг/мл, при важкому сепсисі ми отримали значення (26,3  $\pm$  5,57) пг/мл, що у 4,9 рази вище контрольної групи, а при септичному шоці значення дорівнювало (24,6  $\pm$  5,31) пг/мл, що становило більше, ніж у 5,1 рази порівняно із показниками у осіб групи контролю.

У пацієнтів усіх досліджуваних груп зареєстровано підвищення С-реактивного білка щодо контрольних його значень: у групі з сепсисом

(171,35 ± 4,35) мг/мл, у 77,8 разів більше ніж у групі контролю, у хворих на тяжкий сепсис (282,10 ± 3,49) мг/мл, а у групі з септичним шоком (210,64 ± 4,14) мг/мл, що у 95,7 разів вище від контрольної групи. Спостерігали зростання показника прокальцитоніну у пацієнтів усіх груп досліджень синхронно тяжкості захворювання.

При дослідженні кисневого балансу та ефективності його функціонування у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок ми вимірювали об'ємні показники кисню та проводили дослідження його порушень на усіх рівнях: спроможності надходжень молекул кисню в артеріальну кров завдяки системі зовнішнього дихання (ступеня легеневої гіпоксії, СЛГ); здатності гемоглобіну зв'язувати та віддавати молекули кисню (ступеня гемічної гіпоксії – зумовленої інактивацією гемоглобіну – ступеня гемічної гіпоксії інактиваційної – СГГі та його пониженням -ступеня гемічної гіпоксії внаслідок анемії – СГГа; спроможності серцево-судинної системи транспортувати кисень до тканин (ступеня циркуляторної гіпоксії – СЦГ); загального об'єму доставки кисню до тканин (інтегрального показника кисневої недостатності – ІПКН) та участі кисню у метаболічних процесах (споживання кисню тканинами організму).

Установили, що перитонеальний сепсис характеризувався гемічною гіпоксією (10,3 ± 0,6) %, зумовленою як інактивацією гемоглобіну – перетворенням його двохвалентної форми у трьохвалентну (5,8 ± 0,8) %, так і анемією (4,5 ± 0,6) %. Компенсаторні особливості легенів: ступінь легеневої гіпоксії (СЛГ): (мінус 2,8 ± 0,2) % та серцево-судинної системи: ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГ): (мінус 31,4 ± 2,2) % сприяють надходженню до тканин організму у вищих понад норму об'ємів кисню: інтегральний показник кисневої недостатності ІПКН виявився (мінус 23,9 ± 3,1) % для забезпечення енергетичного обміну, підвищеного понад базовий метаболізм, на (23,4 ± 1,4) %.

Провідною ознакою тяжкого сепсису виявилась недостатність функції зовнішнього дихання: СЛГ ( $7,8 \pm 0,7$ ) %, що потребувало обов'язкової респіраторної підтримки хворим. Для цієї патології характерно зростання ступеня гемічної гіпоксії до ( $16,3 \pm 1,3$ ) % внаслідок утворення метгемоглобіну: СГГі становив ( $7,9 \pm 0,9$ ) % та анемії: СГГа ( $8,4 \pm 0,4$ ) %. За рахунок інтенсифікації роботи серцево-судинної системи, що проявляється СЦГ (мінус  $45,5 \pm 1,9$ ) %, вищезначені гіпоксії компенсуються. Інтенсивність енергетичного обміну у хворих підвищена понад базовий метаболізм усього на ( $6,9 \pm 0,5$ ) % внаслідок часткового блокування токсинами аеробного дихання, що підтверджується пониженням артеріо-венозної різниці за киснем та наростанням рівня молочної кислоти до ( $1,9 \pm 0,2$ ) ммоль·л<sup>-1</sup>.

Установили, що у хворих на септичний шок перитонеального генезу домінує серцево-судинна недостатність. На фоні гемічної гіпоксії ( $61,4 \pm 2,2$ ) %, зумовленої інактивацією гемоглобіну: СГГі ( $13,4 \pm 1,8$ ) % і анемією: СГГа ( $48,1 \pm 0,2$ ) % та легеневої гіпоксії: СЛГ ( $8,6 \pm 0,3$ ) % відбувається активація серцево-судинної системи: СЦГ (мінус  $37,5 \pm 7,9$ ) %, при якій, однак, виникає неспроможність забезпечення транспортування до тканин об'ємів кисню, необхідних для підтримування високого енергетичного обміну. ІПКН становила ( $32,5 \pm 11,1$ ) %.

У експериментальній частині роботи ми змоделювали перитонеальний сепсис на 22 білих мишах та 26 мурчаках. Для цього лабораторним мишам внутрішньоочеревинно вводили 10 % розчин профільтрованої калової суспензії мурчаків (об'ємами від 0,05 до 1,0 мл). Установили рівень токсичної дози, при якій розвивався перитоніт та гинули 50 % мишей: 0,17 мл калової суспензії. У подальшому мишам вводили розчин калової суспензії у дозі 2LD<sub>50</sub>, тобто 0,35 мл. Безпосередньо перед загибеллю тваринам під тіопенталовим наркозом (50 мг·кг<sup>-1</sup>) проводили летальне кровопускання. Спостерігали виражене запалення перитонеальної очеревини та збільшену (у

понад 2 рази) селезінку. З тканин цієї селезінки, способом її подрібнення та центрифугування у 10 % розчині натрію хлориду отримували екстракт – аналог АЦС О. О. Богомольця.

Мурчакам дослідної групи після моделювання калового перитоніту вводили суспензію селезінки мишей з наростаючою дозою від 0,2 до 2,0 мл. Виявили, що оптимальна лікувальна доза, при якій мурчаки продовжували жити протягом 3-х днів, становила 0,8 мл. Під тіопенталовим наркозом ( $50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) мурчакам проводили летальне кровопускання, після чого у них забирали внутрішні органи: печінку, нирки та селезінку для гістологічних досліджень. Для порівняння проводили дослідження таких же органів у мурчаків, які загинули від перитоніту. Виявили, що при перитонеальному сепсисі в печінці, розміри гепатоцитів різко збільшувалися, контури стиралися, міжклітинні зв'язки порушувались. У нирках виявляли різке пониження кровонаповнення судин артеріального русла, а також структурні порушення кіркового шару. У селезінці виявили значне збільшення площі червоної пульпи. Біла пульпа представлена дрібними помірно дифузними фокусами скупчень лімфоцитів.

Гістологічне дослідження печінки у тварин із модельованим перитонеальним сепсисом на фоні корекції витяжкою із селезінки мишей виявило відновлення чіткості контурів переважної більшості гепатоцитів та міжклітинних контактів. Гістологічне дослідження нирки виявило помірне збільшення кровонаповнення судин артеріального русла, переважно кіркового шару. В периваскулярних ділянках спостерігали збільшення клітин макрофагального типу. Гістологічне дослідження селезінки виявило достатньо велику площу червоної пульпи, помірне розширення та повнокров'я синусоїдів. Проте відмічали різке збільшення площі білої пульпи, яке проявлялося формуванням фолікулів.

Таким чином, при лікуванні мурчаків, хворих на перитонеальний сепсис, ми отримали позитивні результати від застосування сироватки –

аналога АЦС О.О.Богомольця: зниження летальності від 100 % до 33,3 % та суттєве покращення гістологічних структур органів детоксикації (печінки), імунної системи (селезінки) та загального кровообігу (нирки).

*Наукова новизна отриманих результатів.* Виявлено патогенетичні особливості дисбалансу імунної системи та якісні і кількісні порушення кисневого балансу на етапах надходження, транспортування і споживання кисню у хворих на перитонеальний сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок.

В експерименті на тваринах змодельовано перитонеальний сепсис; досліджено особливості його перебігу та морфологічні зміни тканин печінки, селезінки й нирок, які відбуваються при цьому.

Розроблено в експерименті лікувальну сироватку – аналог антиретулярної цитотоксичної сироватки О. О. Богомольця; на основі досліджень вітальних функцій і гістологічних зразків печінки, селезінки та нирок у тварин зі змодельованим сепсисом доказано її лікувальну ефективність.

*Практичне значення отриманих результатів.* Отримані результати клінічних досліджень можуть стати теоретичною основою і практичними рекомендаціями для подальшої розробки способів діагностики патогенетичних особливостей порушень імунного статусу і кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис, своєчасного попередження його трансформації у тяжкий сепсис і септичний шок та оптимізації інтенсивної терапії.

Результати експериментальної роботи із застосуванням сироватки – аналога АЦС для лікування перитонеального сепсису, які засвідчують набагато легший перебіг патології та продовження тривалості життя тварин, а також позитивні морфологічні зміни внутрішніх органів при цьому спонукають до продовження наукових досліджень для подальшої розробки та удосконалення сироватки – аналога АЦС.

Результати досліджень можуть бути використані у спеціалізованих відділеннях – хірургії та інтенсивної терапії; навчальному та науковому процесі на кафедрах патологічної фізіології, патологічної анатомії, хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії медичних закладів вищої освіти України.

*Ключові слова:* перитонеальний сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок, імунна система, імунний профіль, прозапальні цитокіни, кисневий баланс, гіпоксія, перитоніт в експерименті, гістологічні дослідження тканин печінки, селезінки, нирок.

## SUMMARY

*Plytka O. V.* Pathophysiological features of the immune system and oxygen balance in peritoneal sepsis (clinical-experimental study). – Qualifying scientific work with manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD) degree in specialty 222 "Medicine" (22 "Health Care"). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, 2023.

The aim of the dissertation is to study the pathogenetic features of disorders of the immune system and oxygen balance of patients with peritoneal sepsis of various degrees of severity; in an experiment on animals to develop a method of treating peritoneal sepsis with an analogue of the antireticular cytotoxic serum of O. O. Bogomolets.

To achieve the established goal, an examination of 101 patients with peritoneal sepsis of various degrees of severity, who were treated at Ternopil Regional Clinical Hospital from 2019 to 2022, was conducted. The main group consisted of 101 patients with peritoneal sepsis, severe sepsis and septic shock. The control group consisted of 20 clinically healthy volunteers. Patients were divided into groups according to the criteria of the international classification of sepsis and their recommendations of the consensus conference Sepsis-3 (2016) and



Sepsis-1 (2001). Peritoneal sepsis was more often detected with patients aged 40-60 years. The average age of the patients was  $(45.5 \pm 3.4)$  years: men –  $(48.3 \pm 3.4)$  years, women –  $(42.7 \pm 3.5)$  years.

When evaluating patients according to the APACHE II scale, the average score was 14.0 points; and on the SOFA scale – 10.3 points. During the first 2 hours after the diagnosis of peritoneal sepsis and its degree of severity, the level of cytokines IL-1 $\beta$ , -2, -6, -10 and TNF- $\alpha$  was studied in the blood serum of patients; the concentration of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein was determined.

It was found that patients with peritoneal sepsis had the level of interleukin-1 $\beta$   $(7.45 \pm 0.6)$  pg/ml, which exceeded the control values by 2.9 times; patients with severe sepsis –  $(9.4 \pm 0.9)$  pg/ml, which is 3.7 times higher than in the control group, and patients with septic shock –  $(10.5 \pm 0.5)$  pg/ml, 4.2 times higher than in the control group. The concentration of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the blood of patients with peritoneal sepsis, severe sepsis, and septic shock was 1.1, 9.2, and 2.9 times higher than the control values, while with sepsis they were  $(6.1 \pm 0.77)$  pg/ml, with severe sepsis –  $(52.0 \pm 3.71)$  pg/ml and septic shock –  $(16.4 \pm 4.57)$  pg/ml, respectively. The concentration of interleukin-6 of patients with peritoneal sepsis was  $(49.5 \pm 2.37)$  pg/ml, in case of severe sepsis –  $(109.6 \pm 6.22)$  pg/ml, and in case of septic shock –  $(101.2 \pm 5.7)$  pg/ml, which is, respectively, 8.4, 18.8, and 17.4 times higher than the control indicators.

Patients with sepsis and severe sepsis of peritoneal origin had the level of interleukin-2 decreased by 1.85 times to  $(2.0 \pm 0.03)$  pg/ml, and in case of septic shock – by 1.6 times compared to the control group and it was  $(2.2 \pm 0.04)$  pg/ml.

Interleukin-10 of patients with sepsis increased by 1.28 times and it was equal to  $(6.4 \pm 0.45)$  pg/ml, with severe sepsis we obtained a value of  $(26.3 \pm 5.57)$  pg/ml, which is 4.9 times higher than the control group, and in case of septic shock, the value was equal to  $(24.6 \pm 5.31)$  pg/ml, which was more than 5.1 times compared to the indicators in the control group.

An increase in C-reactive protein compared to its control values was registered with patients of all studied groups: in the group with sepsis ( $171.35 \pm 4.35$ ) mg/ml, 77.8 times more than in the control group, with patients with severe sepsis ( $282.10 \pm 3.49$ ) mg/ml, and in the group with septic shock ( $210.64 \pm 4.14$ ) mg/ml, which is 95.7 times higher than the control group. An increase in the procalcitonin index was observed with patients of all study groups simultaneously with the severity of the disease.

When studying the oxygen balance and the effectiveness of its functioning of patients with sepsis, severe sepsis, and septic shock, we measured the volumetric indicators of oxygen and conducted studies of its violations at all levels: the ability of oxygen molecules to enter the arterial blood thanks to the external breathing system (degrees of pulmonary hypoxia, DLH); the ability of hemoglobin to bind and release oxygen molecules (the degree of hemic hypoxia – due to the inactivation of hemoglobin – the degree of inactivating hemic hypoxia – DHHi and its reduction – the degree of hemic hypoxia due to anemia – DHHa; the ability of the cardiovascular system to transport oxygen to the tissues (degree of circulatory hypoxia – DCH); the total volume of oxygen delivery to tissues (integral indicator of oxygen insufficiency) and participation of oxygen in metabolic processes (oxygen consumption by body tissues).

It was established that peritoneal sepsis was characterized by hemic hypoxia ( $10.3 \pm 0.6$ ) %, caused both by the inactivation of hemoglobin – the transformation of its divalent form into trivalent ( $5.8 \pm 0.8$ ) %, and by anemia ( $4.5 \pm 0.6$ ) %. Compensatory features of the lungs: the degree of pulmonary hypoxia (DPH): ( $2.8 \pm 0.2$ ) % and the cardiovascular system: the degree of circulatory hypoxia (DCH): ( $31.4 \pm 2.2$ ) % contribute to the delivery to the tissues the body has higher than normal volumes of oxygen: the integral index of oxygen insufficiency of IIOI was ( $23.9 \pm 3.1$ ) % to ensure energy exchange, increased above the basic metabolism, by ( $23.4 \pm 1.4$ ) %.

The main symptom of severe sepsis was the insufficiency of the function of external breathing: DPH ( $7.8 \pm 0.7$ ) %, which required mandatory respiratory support for patients. This pathology is characterized by an increase in the degree of hemic hypoxia up to ( $16.3 \pm 1.3$ ) % due to the formation of methemoglobin: DHHi was ( $7.9 \pm 0.9$ ) % and anemia: DHHa ( $8.4 \pm 0.4$ ) %. Due to the intensification of the work of the cardiovascular system, manifested by DCH (minus  $45.5 \pm 1.9$ ) %, the above-mentioned hypoxia is compensated. The intensity of energy metabolism of patients is increased above the basic metabolism by only ( $6.9 \pm 0.5$ ) % due to partial blockage of aerobic respiration by toxins, which is confirmed by a decrease in the arterio-venous difference in oxygen and an increase in the level of lactic acid to ( $1.9 \pm 0, 2$ )  $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ .

It was established that patients with septic shock of peritoneal origin have dominating cardiovascular insufficiency. The hemic hypoxia ( $61.4 \pm 2.2$ ) % caused by inactivation of hemoglobin: DHHi ( $13.4 \pm 1.8$ ) % and anemia: DHHa ( $48.1 \pm 0.2$ ) % and pulmonary hypoxia: DPH ( $8.6 \pm 0.3$ ) % there is an activation of the cardiovascular system: DCH (minus  $37.5 \pm 7.9$ ) %, in which, however, there is an inability to ensure the transport of oxygen volumes to the tissues, necessary for maintaining a high energy metabolism. IIOI was ( $32.5 \pm 11.1$ ) %.

In the experimental part of the work, we modeled peritoneal sepsis on 22 white mice and 26 guinea pigs. To do this, laboratory mice were injected intraperitoneally with a 10 % solution of filtered faecal suspension of guinea pigs (volumes from 0.05 ml to 1.0 ml). The level of the toxic dose at which peritonitis developed and 50 % of mice died was determined: 0.17 ml of fecal suspension. Subsequently, mice were injected with a solution of fecal suspension in a dose of  $2\text{LD}_{50}$ , i.e. 0.35 ml. Immediately before the death of the animals under thiopental anesthesia ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), lethal bleeding was performed. Pronounced inflammation of the peritoneal cavity and an enlarged (more than 2 times) spleen were observed. From the tissues of this spleen, by grinding and centrifuging it in a 10 % sodium chloride solution, an extract was obtained – an analogue of O.O. Bogomolets' ACS.

Guinea pigs of the research group were injected with a suspension of the spleen of mice with an increasing dose from 0.2 ml to 2.0 ml after simulation of fecal peritonitis. It was found that the optimal therapeutic dose, at which the guinea pigs continued to live for 3 days, was 0.8 ml. Under thiopental anesthesia ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), guinea pigs were lethally bled, after which their internal organs: liver, kidneys, and spleen were removed for histological studies. For comparison, studies of the same organs were conducted with mice that died from peritonitis. It was found that with peritoneal sepsis in the liver, the sizes of hepatocytes increased sharply, contours were erased, intercellular connections were disrupted. In the kidneys, a sharp decrease in the blood supply of the vessels of the arterial bed, as well as structural disorders of the cortical layer, were detected. In the spleen, a significant increase in the area of the red pulp. The white pulp is represented by small moderately diffuse foci of lymphocyte clusters.

Histological examination of the liver in animals with simulated peritoneal sepsis against the background of correction with extract from the spleen of mice revealed the restoration of clarity of the contours of the vast majority of hepatocytes and intercellular contacts. Histological examination of the kidney revealed a moderate increase in the blood filling of the vessels of the arterial bed, mainly in the cortical layer. An increase in macrophage-type cells was observed in the perivascular areas. Histological examination of the spleen revealed a sufficiently large area of red pulp, moderate expansion and fullness of the sinusoids. However, a sharp increase in the area of the white pulp was noted, which was manifested by the formation of follicles.

In the treatment of mice suffering from peritoneal sepsis, we obtained positive results from the use of the serum – an analogue of O.O. Bogomolets' ACS: a reduction in mortality from 100 % to 33.3 % and a significant improvement in the histological structures of detoxification organs (liver), immune system (spleen) and general circulation (kidneys).

*Scientific novelty of the results obtained.* The pathogenetic features of the imbalance of the immune system and the qualitative and quantitative violations of the oxygen balance at the stages of oxygen intake, transportation, and consumption of patients with peritoneal sepsis, severe sepsis, and septic shock were revealed.

Peritoneal sepsis was modeled in an animal experiment; the peculiarities of its course and the morphological changes in the liver, spleen, and kidney tissues that occur during it were investigated.

A therapeutic serum was developed in the experiment – an analogue of the anti-reticular cytotoxic serum of Bogomolets; based on studies of vital functions and histological samples of the liver, spleen and kidneys of animals with simulated sepsis, its therapeutic effectiveness has been proven.

*The practical significance of the results obtained.* The obtained results of clinical studies can become a theoretical basis and practical recommendations for the further development of methods for diagnosing pathogenetic features of disorders of the immune status and oxygen balance of patients with peritoneal sepsis, timely prevention of its transformation into severe sepsis and septic shock, and optimization of intensive therapy.

The results of experimental work of the use of goat serum – an analogue of ACS for the treatment of peritoneal sepsis, which testify to a much easier course of pathology and an extension of the life span of animals, as well as positive morphological changes of internal organs, at the same time encourage the continuation of scientific research for the further development and improvement of serum – an analogue of ACS.

Research results can be used in specialized departments – surgery and intensive care; educational and scientific processes at the departments of pathological physiology, pathological anatomy, surgery, anesthesiology and intensive therapy of medical universities of Ukraine.

*Key words:* peritoneal sepsis, severe sepsis, septic shock, immune system, immune profile, pro-inflammatory cytokines, oxygen balance, hypoxia, experimental peritonitis, histological studies of liver, spleen and kidney tissues.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:*

1. Hnativ VV, Plytka OV. Simulation of peritoneal sepsis and its treatment with serum in an experiment: peculiarities of morphological disorders of liver, spleen and kidney tissues. Rep Morphol. 2023;29(2):38-44.

2. Плитка ОВ. Показники цитокінів та біомаркерів запалення у хворих на перитонеальний сепсис із різним ступенем тяжкості. Львівський клінічний вісник. 2023;2(42):31-35.

3. Гнатів ВВ, Плитка ОВ. Кисневий баланс у хворих на перитонеальний сепсис. Шпитальна хірургія. Журнал ім. Л Я Ковальчука. 2023;(2):16-22.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

4. Плитка ОВ. Кисневий баланс при перитонеальному сепсисі. В матеріали підсумкової LIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 червень 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 86.

5. Плитка ОВ. Імунний дисбаланс при перитонеальному сепсисі. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 червень 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 41.

6. Плитка ОВ. Порушення імунної системи, що виникають при перитонеальному сепсисі. В: Матеріали XIV Всеукраїнської науково-

практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю Актуальні питання клінічної медицини; 2020 листопад 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020. с. 172.

7. Плитка ОВ. Маркери імунного дисбалансу при перитонеальному сепсисі. В: Матеріали XII Науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм ІІ Галицькі читання; 2020 жовтень 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 87-88.

8. Плитка ОВ. Структурні зміни печінки при моделюванні перитонеального сепсису у тварин, зокрема у мурчаків. В: Матеріали підсумкової LV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 червень 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 101.

9. Плитка ОВ. Структурні зміни нирок при моделюванні перитонеального сепсису у тварин, зокрема у мурчаків. В: Матеріали підсумкової LVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 червень 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 135.

*Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:*

10. Плитка ОВ, Гнатів ВВ. Імунодіагностика перитонеального сепсису. Здобутки клініч. і експерим. медицини. 2022;(4):18-25.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	19
ВСТУП	21
РОЗДІЛ 1 ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ СЕПСИС, ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ РІЗНИХ ФОРМ З ПОЗИЦІЙ ІМУНОЛОГІЇ ТА КИСНЕВОГО БАЛАНСУ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕПСИСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	27
1.1 Сепсис та перитонеальний сепсис	27
1.2 Особливості змін імунної системи у хворих на перитонеальний сепсис	31
1.3 Діагностика перитонеального сепсису	34
1.4 Особливості порушень кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис	41
1.5 Експериментальні дослідження сепсису та його лікування у тварин	50
РОЗДІЛ 2 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	53
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих	53
2.2 Методи дослідження пацієнтів	58
2.2.1 Біохімічні дослідження	58
2.2.2 Імунологічні дослідження	58
2.3 Дослідження кисневого балансу	59
2.3.1 Оцінка системи гемодинаміки	59
2.3.2 Дослідження киснево-транспортної функції крові	60
2.3.3 Оцінка інтенсивності тканинного дихання та адекватності його забезпечення	62
2.3.4 Дослідження ступенів гіпоксії	65



2.4	Матеріал та методи досліджень при проведенні експериментальної частини роботи	67
2.5	Статистичні методи досліджень	69
РОЗДІЛ 3 ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ СЕПСИС В ДИНАМІЦІ ПЕРЕБІГУ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ		71
3.1	Рівень про – та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові хворих, у перші години діагностування сепсису, тяжкого сепсису та септичного шоку перитонеального генезу	71
3.2	Особливості показників біомаркерів запалення у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок	76
РОЗДІЛ 4 ПОРУШЕННЯ КИСНЕВОГО БАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ СЕПСИС РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ		80
4.1	Кисневий баланс у хворих на перитонеальний сепсис	80
4.2	Кисневий баланс у хворих на тяжкий сепсис перитонеального генезу	88
4.3	Кисневий баланс у хворих на септичний шок перитонеального генезу	94
4.4	Клінічна інтерпретація отриманих результатів порушень кисневого балансу у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок перитонеального генезу	100
РОЗДІЛ 5 МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО СЕПСИСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ ТА ЙОГО ЛІКУВАННЯ АНАЛОГОМ АНТИРЕТИКУЛЯРНОЇ ЦИТОТОКСИЧНОЇ СИРОВАТКИ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ		105
5.1	Особливості перебігу перитонеального сепсису у тварин	105
5.2	Лікування перитонеального сепсису аналогом антиретикюлярної цитотоксичної сирватки	108
5.3	Морфологічні зміни тканин печінки, селезінки та нирок у	109

тварин із перитонеальним сепсисом та пролікованих аналогом  
АЦС

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.	124
ВИСНОВКИ	135
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	139
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	142
ДОДАТКИ	165

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- $Da-vO_2$  – артеріовенозна різниця за киснем,  $мл \cdot л^{-1}$ ;  
 $SaO_2$  – насиченість гемоглобіну артеріальної крові киснем, %;  
 $SvO_2$  – насиченість киснем змішаної венозної крові, %;  
 АТ діаст.- артеріальний тиск діастолічний, кПа;  
 АТ пульс.- артеріальний тиск пульсовий, кПа;  
 АТсист. – артеріальний тиск систолічний, кПа;  
 АЦС – антиретікулярна цитотоксична сироватка О.О.Богомольця;  
 ЕВ – еритроцитний викид,  $л \cdot м^{-2}$ ;  
 ЕО – енергетичний обмін, ккал;  
 $ЕТО_2$  – гемодинамічна ефективність транспортування кисню,  $мл \cdot л^{-1}$ ;  
 ЗПОС – загальний периферичний опір судин,  $дин \cdot с^{-1} \cdot см^{-5}$ ;  
 ІАГ – індекс апное-гіпопное;  
 ІДР – індекс дихальних розладів;  
 ІПКН – інтегральний показник кисневої недостатності, %;  
 $ІСпO_2 - (VO_2)$  – індекс споживання кисню,  $мл \cdot хв^{-1} \cdot м^{-2}$ ;  
 ІТЕК – індекс тканинної екстракції;  
 ІТкД – індекс тканинного дихання, %;  
 $ІТО_{2o}$  – індекс транспортування кисню оптимальний,  $мл \cdot м^{-2} \cdot хв^{-1}$ ;  
 $ІТО_{2p}, (DO_2)$  – індекс транспортування кисню реальний,  $мл \cdot м^{-2} \cdot хв^{-1}$ ;  
 $КВО_2$  – коефіцієнт використання кисню організмом;  
 КЄК – киснева ємність крові,  $мл \cdot л^{-1}$ ;  
 КЄКо – киснева ємність крові оптимальна,  $мл \cdot л^{-1}$ ;  
 КЄКр – киснева ємність крові розрахункова,  $мл \cdot л^{-1}$ ;  
 КЄКф – киснева ємність крові фактична,  $мл \cdot л^{-1}$ ;  
 $КУO_2$  – коефіцієнт утилізації кисню, %;  
 НОО – належний основний обмін, ккал;  
 $НХСпO_2$  – належне хвилине споживання кисню,  $мл \cdot хв^{-1}$ ;

- ПТ – поверхня тіла,  $m^2$ ;
- $CaO_2$  – вміст кисню в артеріальній крові,  $ml \cdot l^{-1}$ ;
- САТ – середній артеріальний тиск, кПа;
- $SvO_2$  – вміст кисню у змішаній венозній крові,  $ml \cdot l^{-1}$ ;
- СГГ – ступінь гемічної гіпоксії, %;
- СІ – серцевий індекс,  $ml \cdot xv^{-1} \cdot m^{-2}$  ;
- СІо- серцевий індекс оптимальний,  $ml \cdot xv^{-1} \cdot m^{-2}$ ;
- СЛГ – ступінь легеневої гіпоксії, %;
- СЦГ – ступінь циркуляторної гіпоксії, %;
- УОК – ударний об'єм крові, мл;
- $UO_2$  – ударний об'єм кисню, мл;
- $XO_2$  – хвилиний об'єм кисню,  $ml \cdot xv^{-1}$ ;
- ХОС – хвилиний об'єм серця, л  $xv^{-1}$ ;
- $XOCo$  – хвилиний об'єм серця оптимальний,  $ml \cdot xv^{-1}$ ;
- $XSpO_2$  – хвилине споживання кисню,  $ml \cdot xv^{-1}$ ;
- ЧСС – частота серцевих скорочень,  $уд \cdot xv^{-1}$ .

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Перитонеальний сепсис (ПС) вважається одним з найважливіших різновидів хірургічного сепсису, сягаючи 30,1-39,6 % у загальній структурі сепсису [1]. Причиною цього, за даними І. А. Криворучко та співав. (2019) є наявність множинних чи резидуальних осередків інфекції (основні: черевна порожнина, заочеревинний простір, ШКТ; додаткові: пневмонічні осередки, у тому числі – внаслідок штучної вентиляції легенів, сечові шляхи, магістральні венозні катетери); полімікробне інфікування тощо. Інші дослідники також підкреслюють, що при розвитку ПС відбувається швидке включення механізму неконтрольованої транслокації мікроорганізмів і токсинів з просвітку шлунково-кишкового тракту, розвиток інфекційно-токсичного шоку і поліорганної недостатності, що викликає високу летальність. Це викликає необхідність чіткого дотримування основних принципів лікування: адекватної хірургічної санації, оптимізованої антимікробної терапії, стандартизованої системної корегуючої інтенсивної терапії. Однією з недостатньо досліджених особливостей абдомінального сепсису є те, що ПС може рецидивувати у віддалений період після ініціації, або «успішного» лікування.

Тому перитонеальний сепсис залишається вкрай небезпечним ускладненням з високою летальністю (близько 53 %), зумовленою переважно септичним шоком та синдромом поліорганної недостатності (Multiple Organ Deficiency Syndrome-MODS [2]. Характерною особливістю MODS є прогресивне ураження позаабдомінальних органів та систем, що пов'язують із формуванням патофізіологічних вадних кіл, які посилюються активним синтезом цитокінів та інших біологічно активних речовин ендogenous походження.

Незважаючи на те, що при різних дослідженнях [2] критерії визначення органної та системної недостатності у загальній структурі MODS могли несуттєво відрізнятись, абсолютно вірогідно можна стверджувати про домінування недостатності серцево-судинної системи (септичного шоку) та розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому дорослих. Цікавими та неоднозначними є повідомлення про реагування імунної системи на різних етапах розвитку перитонеального сепсису [3].

Тому поглиблене вивчення патогенетичних особливостей порушень імунної системи та кисневого балансу при розвитку перитонеального сепсису, тяжкого сепсису та септичного шоку з метою діагностики та корекції цих порушень у хворих як у клініці, так і в експерименті на тваринах є дуже актуальним.

**Мета дослідження.** Дослідити патогенетичні особливості порушень імунної системи і кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис різного ступеня тяжкості; в експерименті на тваринах розробити спосіб лікування перитонеального сепсису аналогом антиретрикулярної цитотоксичної сироватки О. О. Богомольця.

**Завдання дослідження.**

1. Дослідити патогенетичні особливості функціонування імунної системи у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок перитонеального генезу.

2. Провести якісну та кількісну оцінку порушень кисневого балансу на етапах надходження, транспортування та споживання кисню у хворих на сепсис, тяжкий сепсис і септичний шок перитонеального генезу.

3. В експерименті на моделі перитонеального сепсису у тварин дослідити особливості перебігу патології та морфологічних змін тканин печінки, селезінки і нирок, які при цьому відбуваються.

4. В експерименті на тваринах розробити сироватку – аналог АЦС; на основі особливостей перебігу перитонеального сепсису та морфологічних змін органів оцінити її лікувальну дію.

*Об'єкт дослідження:* перитонеальний сепсис у хірургічних хворих та в експерименті на тваринах.

*Предмет дослідження:* динаміка змін імунної системи і кисневого балансу при сепсисі, тяжкому сепсисі та септичному шоці перитонеального генезу у хірургічних хворих; перебіг перитонеального сепсису та його лікування в експерименті на тваринах.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (стандартизоване клінічне обстеження хворих), лабораторні (загальний аналіз крові, кислотно-основний стан крові, імуноферментний аналіз крові); біохімічні (визначення рівня креатиніну, електролітів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ); інструментальні (ехокардіоскопія), статистичні (обробка одержаних даних).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Встановлено патогенетичні особливості дисбалансу імунної системи та якісні і кількісні порушення кисневого балансу на етапах надходження, транспортування і споживання кисню у хворих на перитонеальний сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок.

В експерименті на тваринах змодельовано перитонеальний сепсис; досліджено особливості його перебігу та морфологічні зміни тканин печінки, селезінки й нирок, які відбуваються при цьому.

Розроблено в експерименті лікувальну сироватку – аналог антиретулярної цитотоксичної сироватки О. О. Богомольця; на основі досліджень вітальних функцій і гістологічних зразків печінки, селезінки та нирок у тварин зі змодельованим сепсисом доказано її лікувальну ефективність.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані результати клінічних досліджень можуть стати теоретичною основою і практичними рекомендаціями для подальшої розробки способів діагностики

патогенетичних особливостей порушень імунного статусу і кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис, своєчасного попередження його трансформації у тяжкий сепсис і септичний шок та оптимізації інтенсивної терапії.

Результати експериментальної роботи із застосуванням сироватки – аналога АЦС для лікування перитонеального сепсису, які засвідчують набагато легший перебіг патології та продовження тривалості життя тварин, а також позитивні морфологічні зміни органів детоксикації, виділення та імунної системи при цьому спонукають до продовження наукових досліджень для подальшої розробки та удосконалення сироватки – аналога АЦС.

Результати клініко-експериментальних досліджень можуть бути використані у спеціалізованих відділеннях – хірургії та інтенсивної терапії; навчальному та науковому процесах на кафедрах патологічної фізіології, патологічної анатомії, хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії медичних закладів вищої освіти України.

Результати кваліфікаційної роботи упроваджені в лікувальну практику відділення кардіохірургії та трансплантології з анестезіологічною групою та блоком інтенсивної терапії КНП «Тернопільська обласна лікарня», Тернопільської обласної ради, у навчальний процес кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, що підтверджено відповідними актами впровадження.

**Особистий внесок здобувача.** Тему дослідження та його дизайн розроблено дисертантом разом з науковим керівником дисертації. Автором проведено аналіз вітчизняної і зарубіжної наукової літератури, патентно-інформаційний пошук за темою, яка стосується особливостей перебігу перитонеального сепсису та порушень імунної системи і кисневого балансу у хірургічних хворих.



Основні ідеї, їх оформлення і реалізацію способів діагностики та проведення досліджень у клініці та в експерименті належать здобувачу. Дисертантка приймала безпосередню участь у проведенні діагностики та інтенсивної терапії хірургічних пацієнтів; здійснювала ретроспективні дослідження медичної документації у хворих на перитонеальний сепсис. Вона особисто провела експеримент на лабораторних тваринах, моделюючи у них перитонеальний сепсис та його лікування аналогом антиретикулярної цитотоксичної сироватки. Морфологічні дослідження тканин при цьому виконано за технічною допомогою працівників імуногістохімічної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Дисертантка здійснила розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Інструментальні і лабораторні обстеження хворих виконано за технічною допомогою працівників Тернопільської обласної лікарні. Здобувачка самостійно виконала статистичну обробку отриманих результатів, провела аналіз та сформулювала узагальнення результатів дослідження, написала усі розділи дисертації, сформувала висновки та практичні рекомендації щодо подальшого впровадження результатів досліджень.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення та результати досліджень, які були отримані під час виконання дисертаційної роботи, оприлюднені на LXIII підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.), LIV підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.), LV підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.), LVI підсумковій науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.), XIV Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих

вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р.), XII науково-практичній конференції II Галицькі читання «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, у тому числі 4 статті у фахових виданнях України; 6 тез у наукових збірниках, матеріалах наукових конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 170 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, описів матеріалу та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 212 найменувань (59 – кирилицею, 155 – латиною), та додатків. Матеріали дисертації ілюстровано 15 таблицями і 18 рисунками. Список використаних джерел літератури та додатки викладено на 23 сторінках.

**РОЗДІЛ 1**  
**ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ СЕПСИС, ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ**  
**РІЗНИХ ФОРМ З ПОЗИЦІЙ ІМУНОЛОГІЇ ТА КИСНЕВОГО**  
**БАЛАНСУ. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕПСИСУ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

1.1 Сепсис та перитонеальний сепсис

Сепсис – це патологічний процес, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованого (системного) запалення, викликаного інфекцією, різної етіології (бактеріальної, вірусної, грибкової, найпростіших) [1].

Сепсис є однією з найбільш актуальних проблем сучасної світової медицини. У провідних клініках летальність пацієнтів становить від 20-40 % при сепсисі та до 60-80 % – при септичному шоці (СШ) [2]. Згідно з даними офіційної статистики США, щороку від сепсису помирають близько 200 тис. осіб.

Важливість проблеми сепсису та септичного шоку (СШ) зумовлена високою частотою та значною поширеністю цієї патології. Високий відсоток захворювання припадає на післяопераційні ускладнення, що, в свою чергу, пов'язано зі збільшенням питомої ваги інвазивних лікувальних та діагностичних методик, зростанням частоти проведення складних оперативних втручань, збільшенням поширеності коморбідних хронічних захворювань, що ускладнюють перебіг основної патології (цукровий діабет, вірусні гепатити В, С, ВІЛ-інфекція, хронічне обструктивне захворювання легень, ревматизм тощо), проведенням променевої та хіміотерапії, застосуванням системних кортикостероїдів, відсутністю заходів інфекційного контролю та, найважливіше, безпідставними призначеннями

та використанням антибіотиків, що викликає зростання питомої ваги резистентної флори.

Сепсис є надзвичайно серйозною клінічною проблемою, що включає складні механізми, які потребують глибокого розуміння [2].

В основі патогенезу сепсису є біологічний феномен прогресування та генералізації «локальної» інфекції. Це зумовлено неконтрольованим розмноженням мікроорганізмів, вивільненням екзотоксинів у вогнищі інфекції в поєднанні зі зниженням власних факторів захисту організму. Внаслідок прогресування запального процесу, викликаного мікроорганізмами, відбувається масивна продукція медіаторів запалення, активація специфічних та неспецифічних ланок імунного захисту.

Оскільки головною мішенню цих медіаторів є ендотелій судин, пряме або опосередковане пошкодження ендотелію призводить до порушення їхньої проникності, зменшення інтенсивності кровотоку і, як наслідок, ішемії органів і тканин, розвитку та прогресування поліорганної дисфункції та, в подальшому – недостатності [3].

Згідно із сучасними науковими дослідженнями, при формуванні запального процесу бактеріальні токсини викликають вироблення прозапальних медіаторів, включаючи фактор некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкін (IL)-1 $\beta$ . Ці цитокіни викликають адгезію нейтрофілів до ендотеліальних клітин, активують механізм згортання крові та генерують мікротромби. Вони також вивільняють численні інші медіатори, включаючи лейкотрієни, ліпоксигеназу, гістамін, брадикінін, серотонін та IL-2. Їм протистоять протизапальні медіатори, такі як IL-4 та IL-10, що призводить до механізму негативного зворотного зв'язку.

Спочатку артерії та артеріоли розширюються, зменшуючи периферичний артеріальний опір; серцевий викид зазвичай збільшується. Цю стадію називають тепловим шоком. Пізніше може зменшуватися серцевий викид, знижуватися артеріальний тиск (з

підвищенням або без підвищення периферичного опору) і з'являтися типові ознаки шоку.

Навіть у стадії підвищеного серцевого викиду вазоактивні медіатори викликають кровотік в обхід капілярних обмінних судин (дистрибутивний дефект). Поганий капілярний потік у результаті цього шунтування разом із капілярною обструкцією мікротромбами зменшує доставку кисню та погіршує видалення вуглекислого газу та відходів. Знижена перфузія викликає дисфункцію, а іноді й недостатність одного або кількох органів, включаючи нирки, легені, печінку, мозок і серце.

Коагулопатія може розвинутиися через внутрішньосудинну коагуляцію з споживанням основних факторів згортання, надмірний фібриноліз у відповідь на це, а частіше поєднання обох.

Сучасні визначення сепсису та його класифікація були опубліковані у 2016 році. Діагностика ґрунтується на наступних положеннях:

1) Сепсис – небезпечна для життя органа дисфункція, спричинена порушеною регуляцією відповіді організму на інфекцію; ця відповідь призводить до ушкодження тканин і органів;

2) Септичний шок – сепсис, при якому порушення з боку системи кровообігу, метаболічні та порушення на клітинному рівні настільки глибокі, що значно підвищує летальність

3) Поліорганна недостатність

Сепсис визначається як одночасна присутність трьох елементів (1, 2): а) системної інфекції (ідентифікований збудник крові); б) нерегульована реакція господаря; в) дисфункція органів, що загрожує життю; їх присутність можна ідентифікувати за допомогою специфічних клінічних ознак і симптомів, клітинних маркерів (ферменти, що вивільняються після руйнування клітин), цитокінів (імунна відповідь господаря на інфекцію), мікробіологічних маркерів (наявність специфічних бактерій або вірусів) і серцево-судинних змін (SEPSIS-3).

Сама лише дисфункція органів пов'язана зі смертністю пацієнтів понад 10 % і може бути ідентифікована за допомогою оцінки qSOFA (швидка послідовна оцінка органної недостатності) у два або більше балів; qSOFA дозволяє швидко попередити про сепсис, спостерігаючи наявність принаймні двох із наведеного нижче: 100 мм рт.ст. або менше для систолічного артеріального тиску; порушення рівня притомності та частота дихання 22 /хв або більше.

Синдром системної запальної відповіді (SIRS) вимагає наявності двох або більше з наступних п'яти елементів: 1) гіпер-/гіпотермія ( $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  або  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); 2) пульс  $> 90\text{ уд}\cdot\text{хв}^{-1}$ ; 3) частота дихання  $> 20\text{ хв}^{-1}$ ; 4) лейкоцити  $> 12\ 000$  або  $< 4000\text{ мм}^{-3}$  або  $> 10\%$  незрілих смуг; 5)  $\text{PaCO}_2 < 32\text{ мм рт. ст.}$  [3].

Перитонеальний сепсис (ПС) вважається одним з найтяжчих різновидів хірургічного сепсису [4], сягаючи 30,1-39,6 % у загальній структурі сепсису [5]. За даними І. А. Криворучко та С. М. Тесленко (2009), найчастішими причинами таких ускладнень є множинні чи резидуальні осередки інфекції (основні: черевна порожнина, заочеревинний простір, шлунково-кишковий тракт; додаткові: пневмонічні осередки, у тому числі – внаслідок штучної вентиляції легенів; сечові шляхи, магістральні венозні санації запального вогнища, оптимізованої антимікробної терапії, катетери); полімікробне інфікування та інші фактори [6]. Інші дослідники також підкреслюють, що особливостями ПС у хірургічних хворих є швидке включення механізму неконтрольованої транслокації мікроорганізмів і токсинів, розвиток інфекційно-токсичного шоку і поліорганної недостатності, асоціативна полімікробна інфекція. Висока летальність викликає необхідність чіткого дотримання трьох основних принципів терапії, а саме – адекватної хірургічної стандартизованої системної корегуючої інтенсивної терапії [7].

Однією з незрозумілих та недостатньо досліджених особливостей перитонеального сепсису є й те, що ПС може виникати (рецидивувати) у віддалений період після ініціації, або «успішного» лікування» [5, 8].

В основі невідворотних змін, які виникають при перитонеальному сепсисі та завершуються летально, можна виділити наступні: декомпенсація захисних сил організму (імунної системи) та порушення механізмів забезпечення енергетичного потенціалу клітин різних органів та систем (у першу чергу, безперервного надходження достатнього об'єму молекулярного кисню), що реалізується виникненням поліорганної недостатності.

З метою вивчення порушень імунної системи та кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис здійснено літературний пошук і метааналіз за такими тематичними блоками: особливості кисневого балансу при сепсисі, теорія імунного дисбалансу.

## 1.2 Особливості змін імунної системи у хворих на перитонеальний сепсис

Теорія імунного дисбалансу при розвитку перитонеального сепсису.

На даний час теорія імунного дисбалансу найбільш точно патогенетично характеризує ССЗР при розвитку перитонеального сепсису [9]. Ця теорія є сукупністю різних патогенетичних теорій, таких як: імунодепресії та “імунного хаосу”. Головна особливість даної теорії – це перехід ССЗР з компенсованої у декомпенсовану, патологічну стадію. При цьому клінічна картина стадії компенсації ССЗР залежить від особливостей первинного вогнища запалення [10]. В стадії декомпенсації ССЗР можливий розвиток генералізації інфекції, а саме: сепсису, тяжкого сепсису та септичного шоку. Теорія імунного дисбалансу пояснює різні

варіанти клінічного перебігу в стадії компенсації ССЗР при різних збудниках інфекції у вогнищі запалення [10].

Стадія компенсації ССЗР проявляється захисною реакцією із адекватною імунною відповіддю, яка зупиняє даний патологічний процес. Дисбаланс імунної відповіді організму сприяє генералізації інфекційного процесу, наступає перетин умовної межі між ССЗР і сепсисом, що в кінцевому результаті призводить до тяжкої органної дисфункції [11].

У патогенезі ПС важливу роль відіграє гіперпродукція прозапальних цитокінів, яка неконтрольована імунітетом [12]. При ендотоксемії та мікробній інвазії клітини імунної системи починають збільшувати вироблення про- і протизапальних цитокінів: інтерлейкінів, інтерферонів, цитотоксичних та гемопоетичних білків [12]. Інфекційний процес прогресує в усіх органах і системах організму [13]. Ряд дослідників довели, що при ПС адаптивні механізми регуляції гомеостазу знижуються і розвивається синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), коли у кров виділяється велика кількість прозапальних цитокінів імунокомпетентними клітинами [14]. Також описано різні субпопуляції регуляторних клітин, що продукують гальмуючі цитокіни і впливають на формування глибини імунодефіциту та активність розвитку системної запальної відповіді [14]. Цитокіновий каскад запускає імунопатогенез сепсису, основою якого є взаємодія прозапальних та протизапальних медіаторів, вони активно продукують як фагоцити, так і лімфоцити [15].

Надмірна вираженість або тривалість тієї чи іншої фази імунної відповіді може негативно позначатися на перебігу септичного процесу. Ряд авторів вважає, що коли імунокомпетентні клітини надміру виробляють прозапальні цитокіни, тоді це може викликати розвиток септичного шоку, в той час як пролонгована стимуляція клітин-продуцентів протизапальних медіаторів пов'язана з наростанням глибокої імунодепресії, результатом якої є летальне завершення ПС [16]. Імунорегуляторний індекс може виступати



індикатором прогресування синдрому системної запальної реакції та ймовірно відображає ступінь тяжкості перитонеального сепсису.

У науковій літературі нами не знайдено даних про чітку межу між компенсацією і декомпенсацією ССЗР. Вона не є окресленою клінічно та не має чітких імунологічних критеріїв, що потребує подальшого дослідження при діагностиці ПС. Також не достатньо вивчено механізми, що опосередковано впливають на перехід імунної відповіді із прозапальної фази у запальну, де відбувається значна активація сил організму з подальшим виснаженням та розвитком імунодефіциту [17, 18, 19].

Існують наступні механізми пригнічення імунітету при гнійно-септичній інфекції: конкуренція антигенів, модуляція ланок імунної відповіді різними токсинами і антигенами бактерій, посилення активації Т-супресорів (при багатьох інфекціях) [19]. На піку розвитку сепсису спостерігається порушення диференціювання лімфоцитів, настає дисбаланс у складі популяцій Т- і В-лімфоцитів, настає недостатність їхніх функцій. Зростає кількість недиференційованих «нульових» лімфоцитів та співвідношення Ts/Th, виникає дисімуноглобулінемія, рівень природних і специфічних антитіл знижується. При гнійно-септичному процесі розвивається порушення різних ланок імунної відповіді, виражена недостатність яких служить діагностичним і прогностичним критерієм сепсису.

У період клінічного одужання спостерігається нормалізація показників імуноглобулінів, але не число субпопуляцій Т-лімфоцитів. Така відсутність здатності рецепторного складу лімфоцитів нормалізуватись свідчить про можливість рецидивів інфекції і є вторинним імунодефіцитом. Тому імунотерапія є обов'язковою частиною лікування разом з хірургічним видаленням септичних вогнищ і антибактеріальною терапією; це потрібно як в гострий період захворювання, так і при реконвалесценції, а в деяких випадках необхідна протирецидивна імунореабілітація [20, 21].

Існують різні види і схеми імунотерапії, вони залежать від форми і тяжкості процесу. Застосовують препарати внутрішньовенних імуноглобулінів, дезінтоксикаційну терапію, наприклад плазмаферез, гемосорбцію, одночасно нейтралізують надлишок прозапальних цитокінів, що виробились на першому етапі процесу. Імуноглобуліни, що збагачені IgM (пентаглобін), мають переваги перед іншими при лікуванні сепсису і септичного шоку та краще нейтралізують ендотоксини. Проведення лікувальної терапії антитілами, що блокують ці цитокіни (анти-ФНП, анти-ІЛ-1 та ін.) може покращити клінічний перебіг захворювання. На фоні дії ендотоксинів бактерій наростає гіперпродукція прозапальних цитокінів, що збільшує імуносупресію і сприяє розвитку імунологічного паралічу з поліорганною недостатністю. Це є другий етап септичного процесу, коли пригнічення цитокінів в ділянці запалення є не ефективним [20, 21].

Незважаючи на численні успіхи у діагностиці та лікуванні перитонеального сепсису, це захворювання продовжує займати провідне місце в структурі причин летальних випадків у відділеннях інтенсивної терапії та хірургії, які невинно зростають, тому дана патологія потребує подальшого вивчення [22, 23].

### 1.3 Діагностика перитонеального сепсису.

Об'єктивні труднощі в діагностиці сепсису досить часто перешкоджають ранньому початку лікувальної терапії, коли вона може бути найбільш ефективною. Однак в той же час доведено, що раннє виявлення і лікування місцевих осередків інфекції запобігає їхньому системному поширенню, і навпаки затримка лікування сприяє поглибленню розвитку патологічного процесу з виникненням септичного шоку і летального результату [24].

Для оцінки тяжкості хвороби було запропоновано кілька моделей, але зміни імунологічних параметрів які найбільше пов'язані з сепсисом зазвичай не проявляються до тих пір, поки сепсис не перейшов в стадію септичного шоку. Тому перед тим як рекомендувати маркер для широкого використання, він повинен бути добре стандартизованим і точним, мати вивчені характеристики, володіти специфічністю (тобто бути невід'ємною частиною розвитку хвороби і мати клінічні кінцеві точки прикладання) [25, 26]. Поняття «біомаркери» визначається як «характеристика, що об'єктивно вимірює і оцінює нормальні біологічні і патологічні процеси або фармакологічні відповіді на терапевтичне втручання [27, 28, 29]. Щоб задовольнити потребу в більш систематичному підході до клінічних досліджень, нещодавно скликана погоджувальна група визначила важливі відмінності між критеріями сепсису, його маркерами і медіаторами відповіді організму на септичний процес [30]. Ті показники, які суттєво змінюються протягом 2-3 діб від початку клінічних проявів сепсису, можна розглядати в якості прогностичних маркерів.

В даний час в науковій літературі безліч даних про імунологічні критерії і маркери, що вивчаються на різних стадіях доклінічних, перехідних і клінічних досліджень. Однак розміри вибірок залишаються невеликими, результати аналізів і діагностичні пороги різноманітні, а обстежені популяції пацієнтів розрізняються [31]. Проте ряд показників можна розглядати як передвісників або біомаркерів сепсису. У дослідженнях 90-х років було показано, що після об'ємної операції або травми порушуються механізми проліферації Т-лімфоцитів і секреції ними цитокінів, змінюється секреція багатьох цитокінів моноцитами, змінюється експресія антигенів головного комплексу гістосумісності II класу, порушуються такі функції нейтрофілів, як хемотаксис, фагоцитоз, продукція активних кисневих метаболітів [31, 32, 33]. Підтвердженням того, що пригнічення імунних механізмів протиінфекційного захисту після об'ємної операції або травми може

підвищити сприйнятливість до інфекції і призвести до розвитку сепсису. Є результати ряду досліджень, в яких показано зв'язок між тяжкістю сепсису, летальними наслідками і такими змінами показників, як від'ємна реакція на антигени за результатами шкірних проб і зниження експресії HLA-DR на моноцитах, що реєструється з 1-х діб післяопераційного або посттравматичного періоду [34, 35].

Визначення концентрації ліпополісахаридів (ЛПС) і прозапальних цитокінів для діагностики сепсису підтверджено тим, що для пацієнтів з сепсисом характерні бактеріємія, значне підвищення концентрації ЛПС і прозапальних цитокінів в крові [36].

В останні роки увагу багатьох дослідників привертає вимірювання ІЛ-6 ліпополісахарид-зв'язуючого білка. Цікавість обумовлена тим, що активний синтез ІЛ-6 починається одразу після впливу на клітини імунної системи бактерій, вірусів, різних медіаторів. Швидка і виражена реакція на всю цю різноманітну групу ендогенних і екзогенних речовин вказує на те, що даний цитокін відноситься до категорії ранніх медіаторів. Період напіввиведення у ІЛ-6 – 45 хв, тому, вимірюючи його вміст в сироватці крові в динаміці, можна контролювати розвиток гострої запальної відповіді на хірургічну агресію, травму або інфекцію. Залежно від того, розвивається ця реакція швидко або повільно, можна прогнозувати ступінь ризику розвитку септичного ускладнення і його прогноз [38, 39, 40], а також ймовірність розвитку септичного шоку [41]. Показано, що збільшення концентрації ІЛ-6 при підвищенні температури тіла може допомогти передбачити інфекційну природу ускладнення перш, ніж будуть отримані результати мікробіологічного дослідження культури [42], і попередити лікаря інтенсивної терапії про те, що у пацієнта є великий ризик розвитку сепсису раніше, ніж проявлять себе інші маркери і симптоми [43].

При оцінюванні прогностичної і діагностичної значущості різних цитокінів та медіаторів імунної відповіді слід враховувати той факт, що

розвиток сепсису і синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) пов'язаний з активацією виробництва як про-, так і протизапальних медіаторів, які синтезуються в тканинах. Це системний процес, однак патофізіологічні дії, які розвиваються в різних органах і системах, відрізняються між собою, що призводить до розходжень при оцінці результатів досліджень [44]. Характер ушкоджень (ступінь перитонеального сепсису), клітинний склад кожної анатомічної області (фагоцити, природа ендотеліальних клітин) і її мікрооточення (наприклад, надходження ендотоксину з кишечника, низький рівень аргініну в печінці, присутність в регіонах гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора в легенях) і проліферація лейкоцитів відіграють важливу роль при локальному запаленні і пошкодженні тканин. Високий рівень не тільки прозапальних медіаторів ІЛ-1, ФНП, але і ІФН- $\gamma$ , групи білків високої мобільності-1 (HMGB1), фактора, гальмуючого міграцію макрофагів (МІФ), продукуються місцево і потрапляють в кровотік, ініціюють розвиток ушкоджень у віддалених ділянках внаслідок наявності перехресних зв'язків між органами [45]. Важливою діагностичною ознакою сепсису є лімфопенія. Вона охоплює більшість популяцій лімфоцитів, хоча представлені в літературі дані про ступінь вираженості змін лімфоцитарного ланки у різних авторів відрізняються [46, 47].

Важливо відзначити, що лімфопенія супроводжується зміною співвідношення CD4 +/- CD8 + субпопуляцій, підвищенням відносної кількості регуляторних Т-клітин (T-reg) [48] і натуральних кілерів (NKклітин) [49]. Лімфопенія завжди асоціюється з бактеріємією і буває більш вираженою у пацієнтів з грам позитивною, ніж у пацієнтів з грам негативною інфекцією [50, 51, 52]. Механізми, які ведуть до лімфопенії, проявляються перерозподілом активованих клітин, які виходять з кровоносного русла, мігруючи до тканин, особливо – в лімфатичну систему, а також активацією апоптозу. Апоптоз – закладена природою в кожній клітині ссавців програма

самознищення, активується в умовах наростаючої інтоксикації і мітохондріального дистресу. Посилення процесу апоптозу і пов'язана з цим втрата імунних клітин, очевидно, відіграють важливу роль в розвитку імуносупресії при сепсисі [53]. Істотна втрата В-клітин, Т-клітин-хелперів (CD4 +), фолікулярних дендритних клітин і епітеліальних клітин шлунково-кишкового тракту (ШКТ) при сепсисі відбувається за рахунок апоптозу, на відміну від цитотоксичних Т-клітин CD8, NK-клітин і макрофагів, популяція яких, на думку ряду авторів, не зменшується [54]. Пізніше R. S. Hotchkiss et al. уточнили, що апоптоз зачіпає не тільки лімфоцити, в тому числі CD4 + – і CD8 + -клітини, але також циркулюючі NK-клітини [55]. Y. Le Tulzo et al. показали, що апоптоз циркулюючих лімфоцитів був значно нижче у хворих з сепсисом, ніж у хворих з септичним шоком [56]. Найбільш інформативними маркерами апоптозу при сепсисі вважають «білок клітинної смерті» Fas / Apo-1 і його ліганд Fas / FasL, а також рецептор 1 до фактору некрозу пухлини TNFR1 [57]. Важливим є визначення прокальцитоніну (ПКТ) як параметра для діагностики сепсису або як попередника летального результату. В. Resh et al. продемонстрували, що ПКТ є чутливим раннім діагностичним показником для сепсису [58]. С. Wunder et al. вивчили рівні ПКТ в сироватці і паралельно оцінили тяжкість стану за шкалою APACHE II у 33 пацієнтів з тяжким сепсисом. Багатофакторний аналіз даних показав, що є істотна позитивна кореляція між балами за шкалою APACHE II між ПКТ і результатом сепсису [59]. Іншими авторами також встановлено, що в 1-шу добу діагностики сепсису рівень ПКТ і бали за шкалою APACHE II є незалежними ранніми прогностичними маркерами і з високою чутливістю забезпечують ранній прогноз розвитку сепсису і летальності при ньому [60]. Вимірювання рівня ПКТ у хворих з ССВО без інфекції, хворих на сепсис і хворих на септичний шок показало, що ПКТ є хорошим індикатором ступеня тяжкості інфекції та поліорганної недостатності у пацієнтів з сепсисом, а також корелює з числом виживання хворих [61]. В цілому висока

ефективність вимірювання рівня ПКТ для прогнозування і діагностики сепсису при критичних станах встановлена багатьма дослідженнями і дозволяє проводити ранню диференційну діагностику інфекційних і неінфекційних запальних процесів, прогнозувати їх розвиток, тяжкість перебігу та результат.

Хоча поліпшення діагностики та оцінки ризиків може допомогти оптимізувати стандартні схеми лікування при сепсисі, кінцевою метою є модуляція імунної відповіді таким чином, щоб зміцнити механізми протиінфекційного імунітету і зменшити прояви імунної недостатності. Останні дослідження в цій області дали цікаві результати, які в кінцевому підсумку можуть призвести до розробки нових терапевтичних концепцій. Опубліковані раніше протизапальні стратегії ад'ювантної терапії сепсису були націлені на ФНО- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$ , динаміка яких демонструє реалізацію гострої системної запальної реакції (СЗР) [62, 63]. Така терапія, орієнтована на уповільнення кінетики процесу, може допомогти обійти проблему розвитку неконтрольованої системної запальної відповіді. Недавня робота виявила високу мобільність групи Vox 1 (HMGB13) I фактора, який інгібує міграцію макрофагів (МІФ), як кінцевих медіаторів, які індукують летальність при сепсисі. МІФ продукується Т-клітинами, макрофагами, моноцитами і клітинами гіпофіза. Він стимулює виробництво прозапальних цитокінів макрофагами і сприяє активації Т-клітин [64, 65, 66]. HMGB1 стимулює продукцію ФНО- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1 моноцитами людини і продукцію макрофагальних запальних білків [67]. На моделі сепсису гризунів показано, що блокада HMGB1 в пізній час після аплікації ліпополісахаридів (ЛПС) або індукції інфекційного ПС значно підвищувала виживання. Інфузія HMGB1, однак, вела до смертельного результату, підтвердивши його патогенний потенціал [68, 69, 70]. Ці дослідження показують, що МІФ і HMGB1 є потенційно новими цілями для майбутньої терапевтичної стратегії.

ІЛ-6 бере участь у дерепресії генів клітин печінки, які контролюють синтез ряду білків гострої фази при запаленні – СРБ, фібронектину та ін. ІЛ-6 відіграє певну роль як у хронізації гострих запалень, так і в загостренні хронічних форм запалень. ІЛ-6 бере участь у підвищенні температури тіла. Однією з основних мішеней для ІЛ-6 є В-лімфоцити та їх попередники. Він є активним кофактором проліферації і окремим диференціувальним фактором В-клітин. Він стимулює плазмоцити, що зумовлює синтез імуноглобулінів усіх класів. ІЛ-6 також підсилює ріст гібридом, міелом і може бути аутокринним фактором росту пухлинних клітин.

Перспективними маркерами сепсису, поряд з перерахованими вище, вважають також деякі білки гострої фази запалення, наприклад, ендотелін – 1 (ЕТ-1), пентраксін-3 (РТХ3) [71, 72, 73].

У той час, як вчені всього світу шукають біомаркери типу «Святого Грааля», клініцисти біля ліжка хворого залишаються під вантажем необхідності складної діагностики і оцінки ризиків при сепсисі.

Як показав аналіз опублікованих даних, на сьогоднішній день не існує ідеальних біомаркерів, які є точними, доступними і специфічними, що сприяють підвищенню клінічної оцінки стану пацієнта і допомагають у процесі прийняття рішень для оптимальної допомоги пацієнтам. Основним важелем є те, що перша лінія оборони проти інфекції – вроджений імунітет, може бути двосічним мечем, так як одні й ті ж клітини, молекули і механізми, які беруть участь в захисному процесі, можуть також брати участь в патологічних запальних процесах. Тому при діагностиці потрібно знайти тонкі відмінності між СЗР і сепсисом, а при його лікуванні – зберігати баланс між адекватною імунною відповіддю і запальною реакцією, що дозволить ефективно боротися з патогенами, обмежуючи запалення, яке може завдати шкоди організму [74]. Залишається надія на те, що результати наступних наукових досліджень імунних механізмів відкриють нові шляхи ефективної діагностики сепсису і його лікування.



#### 1.4 Особливості порушень кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис

З позицій кисневого балансу сепсис – це динамічний процес дестабілізації цього балансу на системному та локальному рівнях, який зазвичай швидко прогресує, викликаючи глобальну гіпоксію тканин, клітинну дисфункцію, апоптоз та загибель клітин. Формуються клінічні прояви серцево-судинної недостатності (дистрибутивний шок), та у подальшому недостатність органів та систем організму [75]. Тому септичний шок можна трактувати, як виникнення та прогресування дисбалансу між доставкою кисню ( $DO_2$ ) і його споживанням на клітинному рівні ( $VO_2$ ) [76].

Патогенетичною основою перитонеального сепсису є масивний викид у кров'яне русло з шлунково-кишкового тракту і черевної порожнини мікроорганізмів та їхніх токсинів; в організмі утворюються біологічно активні речовини ендогенного походження. Циркуюючи в крові, вони проходять через легеневий фільтр і його пошкоджують. Страждають як недихальні, так і дихальні функції легенів, що безпосередньо впливає на ефективність надходження молекул кисню в артеріальну кров [77]. При прогресуванні сепсису до синдрому поліорганної недостатності [78, 79] легені є одним із органів, який дестабілізується в першу чергу, спричинюючи гіпоксемію [80, 81].

Також порушують недостатність функцій зовнішнього дихання парез кишечника при перитоніті, високе стояння діафрагми і, як наслідок, зменшення дихального об'єму та вентиляції легенів.

При перитоніті виникають і водно-електролітні розлади (гіпогідратація, гіпокалійплазмія). Електролітні порушення (зокрема, гіпокалійплазмія) викликають слабкість кардіоміоцитів та синдром малого серцевого викиду, що негативно відображається на киснево-транспортній функції крові [82, 83].

Такі фактори поглиблюють гіпоксичну гіпоксію. Так, В.Г. Долгих та співавт. [84] відзначають, що насичення киснем артеріальної крові у хворих на перитонеальний сепсис складає від 93 % до 80 %; при цьому вміст кисню у артеріальній крові сягає показників (178–129) мл·л<sup>-1</sup>.

Згідно з даними М. Г. Гончара та співавт. [85], у таких пацієнтів спостерігається зниження насиченості артеріальної крові киснем до (91,66 ± 0,29) % та його вмісту до (175,7 ± 0,4) мл·л<sup>-1</sup>. Однак автори не дають роз'яснень, за яким механізмом відбувається недостатня артеріалізація крові: чи вона зумовлена легневими факторами, а чи функціональною недостатністю гемоглобіну.

Тривалий перебіг перитонеального сепсису проявляється загальноінтоксикаційним синдромом, що супроводжується порушеннями функції гемоглобіну, а також анемією [84]. М. Г. Гончар зі співавт. відмічали значне пониження у хворих кисневої ємності крові, яке корелювало з фазністю перитонеального сепсису [85].

При гіпоксичній гіпоксії також виникає зміна хімізму крові (зазвичай, відмічається метаболічний ацидоз), при якому зміщується крива дисоціації оксигемоглобіну. Порушуються процеси приєднання кисню, що, на фоні перетворення 2-х валентного гемоглобіну на його 3-х валентну форму, неактивну (метгемоглобін) ще більше деоксигенує артеріальну кров [86].

Синдром гіпогідратації – абсолютної (внаслідок блювань, перспіраційних втрат) і відносної (при гідратемії очеревини внаслідок переміщення води у зону запалення) викликає циркуляторні порушення крові. Також у формуванні гемічної гіпоксії важливу роль відіграють порушення зовнішнього дихання та гіпоксична гіпоксія, які призводять до розладів в еритроцитах обміну фосфатів– синтезу 2,3ДФГ [87].

Підвищення температури тіла та пониження парціального тиску кисню в артеріальній крові при перитонеальному сепсисі зменшують спорідненість кисню з гемоглобіном. Крива дисоціації оксигемоглобіну зміщується вправо

[88]. Тому ряд авторів вважають гіпоксію гемічного типу одним з основних факторів танатогенезу при цьому захворюванні [89, 90].

Фактично септичний шок характеризується дисбалансом між доставкою кисню ( $DO_2$ ) і його споживанням на клітинному рівні ( $VO_2$ ). Насамперед це порушення мікроциркуляції, доповнене дисфункцією мітохондрій із пригніченням мітохондріального дихального ланцюга та зниженням використання кисню. Цей процес отримав назву мікроциркуляторного та мітохондріального дистрес-синдрому (МДСС) [91]. Його можна визначити як стійку недостатність мікроциркуляторної перфузії та утилізації кисню мітохондріями, які прогресують, незважаючи на корекцію системних гемодинамічних та кисневих параметрів.

Це може бути підтверджено тим фактом, що певні специфічні медіатори, такі як пероксинітрит, виробляються внаслідок конфлікту між патогенним агентом та імуноопосередкованим цитокіновим штормом. Крім того, вони пов'язані із системною запальною відповіддю і можуть реагувати з більшістю електронів ланцюга транспорту. Ці фактори можна вважати основними тригерами мітохондріальної дисфункції [91, 92].

Те ж саме явище спостерігається при сепсисі, що викликає збільшення споживання кисню, зниження системного судинного опору і, таким чином, зміну розподілу кровотоку в тканинах, що в кінцевому підсумку спричиняє гостре пригнічення мікроциркуляції та синдром поліорганної недостатності (СПОН) [93]. Це завершується так званою «цитопатичною гіпоксією» [94], що призводить до невпинного, прогресуючого та глобального ураження тканин.

Однією з найважливіших ланок порушень кисневого балансу при сепсисі є киснево-транспортна. Патологія розвивається на системному рівні: адже дистрибутивний шок – це, насамперед, синдром малого серцевого викиду, при якому виникають порушення розподілу крові між різними

органами та тканинами [95]. Також це порушення мікроциркуляції, а на рівні клітин гіпоксемія спричинює дисфункцію мітохондрій.

Кровообіг організму забезпечується при адекватному функціонуванні двох функціонально й структурно різних відділів: макро- та мікроциркуляції.

Функція макроциркуляції полягає в перекачуванні крові, насиченої киснем, із центрального відсіку до периферії та її звороту в деоксигенованій формі. Контроль, показники та лікувальні заходи в цьому відділі обігу матимуть вплив на другий відділ, тобто мікроциркуляцію.

Мікроциркуляція залежить від чотирьох основних детермінант: [96, 97, 98] внутрішньосудинного тиску, артеріолярного тону, розподілу кровотоку, стану капілярів: їх внутрішньопросвітних розмірів і проникності.

Механізми, що регулюють перфузію на мікроциркуляторному рівні, наступні:

- клітинні (на них впливають стрес і напруження);
- метаболічні (регуляція контролюється киснем, вуглекислим газом, лактатом і воднем);
- нейрогуморальні (різні нейромедіатори).

У внутрішніх стінках мікроциркуляторного русла знаходяться ендотеліальні клітини, які регулюють виділення хімічних речовин при метаболічних процесах або нейрогуморальні механізми, які в кінцевому підсумку регулюють міогенний тонус в артеріолах за рахунок гладких м'язових клітин [99]. Крім того, доведено, що ендотеліальна система від клітини до клітини передає вищезазначену інформацію про гемодинамічні стани «вниз за течією» току крові [100]. Тому ендотеліальні клітини відіграють також важливу роль у регуляції коагуляції та імунної відповіді на ушкодження. Це, у свою чергу, також безпосередньо впливає стан мікроциркуляції [101].

Основною характеристикою мікроциркуляторної дисфункції є неоднорідні порушення кровотоку, що призводять до недостатньої перфузії

одних капілярів, а в інших – аномально високого кровотоку, що призводить до невідповідності в  $DO_2$  та споживанні кисню клітинами [101]. Дефіцит споживання кисню, пов'язаний із сепсисом, наростає. Виникає шунтування крові за рахунок включення артеріо-венозних анастомозів, що спричинює наступний ефект: напруження кисню у мікроциркуляторному руслі ( $\mu PO_2$ ), стає меншим, ніж напруженість кисню у змішаній венозній крові ( $PvO_2$ ) [102, 103]. Іншими словами, напруженість кисню в артеріальній крові ( $PaO_2$ ) може бути достатнім для забезпечення тканин необхідним об'ємом кисню, але внаслідок прогресування СПОН, перфузія кисню через капілярну мембрану, його екстракція, утилізація та регуляція внутрішньоклітинної активності стає повністю незбалансованою, що призводить до невідповідності між  $\mu PO_2$  та  $PvO_2$ . Ця невідповідність була названа «втратою  $PO_2$ ». Даний маркер може бути використаний для вимірювання тяжкості функціонального шунтування, яке, як виявилось, є суттєвим показником у діагностиці ступеня ураження тканин при сепсисі [104]. На думку ряду науковців [105, 106, 107], це є основною причиною парадоксу, який спостерігається під час моніторингу системних змінних на основі гемодинаміки та кисню з точки зору прогнозування тяжкості. У науковій літературі воно отримало назву «маскування поточного процесу» [107].

Ендотеліальні клітини мікроциркуляторного русла при сепсисі по мірі їхнього руйнування не можуть виконувати регуляторну функцію внаслідок порушень шляхів передачі сигналу, втрати електрофізіологічної комунікації та контролю гладкої мускулатури, що призводить до стану, при якому тканини не можуть повноцінно функціонувати і використовувати доступний кисень. Це проявляється тяжкою тканинною гіпоксією [108].

Механізм наступний: система оксиду азоту (NO) відіграє провідну роль у всьому регуляторному контролі тонуусу мікросудинного кровообігу, прохідності, керуючи тиском кровообігу і, зрештою,  $DO_2$ . Ця система NO дисбалансовується через неоднакову експресію індукцибельної NO-синтази

(iNOS) у різних мікроциркуляторних руслах, що призводить до патологічного шунтування потоку. Це зменшує їхню вазодилатацію, індуковану NO, і вони залишаються недостатньо перфузованими, що призводить до гіпоксії в локальних ділянках [109, 110].

Крім того, міогенні клітини стінок артеріол, які регулюють тонус і перфузію, при сепсисі втрачають чутливість до адренергічних медіаторів.

Червоні кров'яні клітини також відіграють важливу роль у регуляції мікроциркуляції. За наявності гіпоксії вони володіють здатністю вивільняти NO і призводити до вазодилатації і, таким чином, до підвищення перфузії [110]. При сепсисі ця їхня здатність порушується.

Еритроцити втрачають свою еластичність, стають більш жорсткими, відбувається підвищення їхньої агрегації. Це завершується суттєвими порушеннями згортання крові, активацією каскаду коагуляції, відкладенням фібрину [111] та утворенням мікротромбів, що ще більше перешкоджає мікроциркуляторній перфузії і доставці кисню до клітин.

Білі кров'яні клітини внаслідок системної запальної реакції активуються та починають генерувати вільні радикали активних форм кисню, під дією яких продовжується руйнація мікроциркуляції. Прогресують коагуляційні порушення та клітинні ушкодження. В кінцевому підсумку це призводить до зміни проникності судинної стінки, набряку тканин та їхніх структурних дефектів і подальшого погіршення дефіциту споживання кисню, респіраторного дистресу паренхіматозних клітин, що вносить суттєву долю у прогресуванні органної недостатності [112, 113].

Весь процес в кінцевому підсумку завершується клітинною дизоксією [114].

За наявності достатньої доставки кисню до тканин (аеробні умови) піруват, утворений окисненням глюкози, транспортується в мітохондрії і піддається окисному декарбоксилюванню в кінцевому підсумку до вуглекислого газу та води. Якщо доставка кисню до тканин недостатня

(анаеробні умови), піруват перетворюється в лактат у цитоплазмі і виділяється в кров. Зазвичай лактат виводиться нирками і поглинається печінкою, де він знову перетворюється у піруват. Однак під час кисневої депривації вироблення лактату переважає, і його концентрація в сироватці крові підвищується понад  $1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$  [115]

Тому важливого значення надається необхідності прямого контролю системи кровообігу та кисневого балансу, що забезпечить об'єктивну діагностику гіпоксії та за рахунок адекватно та своєчасно проведених лікувальних заходів сприятиме її вирішенню [116].

У хворих на перитонеальний сепсис спостерігаються системні та регіонарні порушення кровообігу [117]. Зокрема, підвищення інтенсивності метаболічних процесів у тканинах потребує збільшення надходження кисню до тканин. При цьому серце працює з навантаженням. Зростає серцевий викид:  $CI$  – часто понад  $4,5 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^2$  [116]. Клінічно це проявляється гіпердинамічною реакцією кровообігу [116, 117], що притаманно ранній фазі шоку. Такий стан гемодинаміки зумовлений збуджувальною дією токсичних агентів на організм та компенсаторною його реакцією на підвищений метаболізм і активацію тканинного дихання [118]. По мірі тривалості перитонеального сепсису розлади гомеостазу прогресують. Зростають відносна гіпогідратація, електролітні порушення, дестабілізація кислотно-основної рівноваги [118]. Адже площа поверхні очеревини співвимірна із площею поверхні тіла, а втрата рідини при цьому порівнюється з втратою води при масивних опіках [119]. Ці порушення невдовзі призводять до порушення нормального функціонування серцево-судинної системи [120].

При прогресуванні перитонеального сепсису виникає значний дефіцит об'єму циркулюючої крові за рахунок рідкої її частини [119, 120]. Знижується центральний венозний тиск та кровонаповнення вен, зменшується приток крові до серця та його викид, наростає гіпотонія, що є проявом гіповолемії [121].

Її ще більше поглиблює ушкодження структур міокарда токсинами, які циркулюють у крові. Усе це сприяє розвитку синдрому малого серцевого викиду; в подальшому формується гіподинамічний тип кровообігу [122]. Термінальна фаза шоку характеризується тим, що об'єм кисню, який поступає до тканин, знижений на 40-45 % від потреби [123]. Також спостерігається надмірна тахікардія (внаслідок  $\beta$ -адренергічної стимуляції та гіповолемії), що знижує коронарний кровобіг та кровозабезпечення серця і сприяє розвитку декомпенсації шоку.

Крім того, відбувається неконтрольований викид прозапальних медіаторів, токсинів мікробного походження та компонентів клітинної стінки, які в сукупності з вище приведеними механізмами призводять до серцево-судинної недостатості [124].

Внаслідок розвитку синдрому системної запальної відповіді [121, 122, 123] виникає блокада мікроциркуляції [123] та відбувається шунтування крові [124]. Змінюються реологічні властивості крові, відбувається агрегація формених елементів та прогресують порушення мікроциркуляції. Змінюється характер кровобігу: від безперервного (гомогенного) – до перервного і маятникоподібного та його зупинки [125]. Внаслідок метаболічних порушень виникають вторинні зміни серцево-судинної системи, легень та нирок, як основних систем регуляції і забезпечення гомеостазу [125, 126].

На тканинному рівні з'являється симптомокомплекс патологічних змін, що в результаті призводить до синдрому “шокової клітини”. Наявність абсолютної та відносної гіпогідратації веде до порушення процесів тканинного дихання. Зниження транспортування кисню до клітин зумовлене синдромом малого серцевого викиду. Блокада системи мікроциркуляції сприяє порушенню тканинного дихання [125, 126] та розвитку феномену вторинної тканинної гіпоксії [127].

Ендогенна інтоксикація – комплексний клінічний синдром, який відображає об'єм уражень життєво-важливих органів та систем організму



[128, 129, 130]. При інтоксикаційному синдромі блокуються дихальні ферменти [130]. Для забезпечення процесів мікосомального окислення, що є одним з найважливіших механізмів захисту організму від токсичного впливу ксенобіотиків, через тканину печінки повинен транспортуватись підвищений об'єм кисню [131]. Також підвищеної потреби в кисні вимагають усі тканини організму, тому що зростає інтенсивність метаболічних процесів в них, та підвищується температура, як один із клінічних проявів сепсису. Однак серцево-судинна система і функціональні резерви легеневої та гемічної ланок кисневого балансу майже вичерпані. [132, 133]. Гіпоксичні процеси руйнують клітини органів і тканин.

При перитонеальному сепсисі автори [84] відмічають пониження насиченості гемоглобіну киснем та його вмісту у змішаній (відтікаючій від тканин) крові; при цьому у хворих зростає споживання тканинами кисню (від  $140 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1}$  до  $191 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ ). Разом з тим, Van De Water висуває концепцію про те, що лінійна залежність споживання тканинами кисню від його транспортування до позанормального рівня ( $> 170 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^2$ ) стає можливою лише за умови зростання серцевого індекса понад  $4,5 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^2$  [134]. М. Г. Гончар та співавт. [85], підтверджуючи такі особливості функціонування кисневого балансу, отримав дещо інші результати:  $C_{a-v}O_2$  –  $(61,1 \pm 0,5) \text{ мл} \cdot \text{л}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ .

Одним із критеріїв несприятливого прогнозу захворювання на перитонеальний сепсис є пониження в динаміці у пацієнтів артеріо-венозної різниці за киснем [120].

В цілому на фоні великого масиву літератури, присвяченій дослідженням кисневого гомеостазу при цій патології, ми не виявили публікацій зі ступеневою деталізацією кількісних та якісних порушень усіх ланок надходження, транспортування і споживання кисню, які виникають на системному та регіонарному рівні у хворих на перитонеальний сепсис.

### 1.5 Експериментальні дослідження сепсису та його лікування у тварин

На основі накопичення наукових знань про сепсис розвиваються нові патогенетичні концепції та терапевтичні стратегії. Каталізатором цього розвитку є моделі сепсису в експерименті на тваринах. Однак будь-яка модель такої патології неминуче є компромісом між клінічним реалізмом і експериментальним спрощенням.

Ми виявили 18 наукових джерел, у яких висвітлено методики проведення експерименту. Усі роботи є висококонтрольованими та стандартизованими, відтворюючи ті чи інші характеристики сепсису. Згідно з даними наукової літератури, дослідники проводили експерименти, моделюючи ендотоксемію та бактеріємію без наявності інфекційного вогнища. Експериментатори використовували як болюсну ін'єкцію збудників та їхніх токсинів [135], так і імплантації носіїв, насичених бактеріями або фекаліями [136].

У моделях фекального введення [136] та перфорації в септичному вогнищі [137] присутній повний спектр кишкових патогенів, і інфекційний відбір не порушений. Тут успішно відтворені патофізіологічні та імунологічні особливості перебігу сепсису, який спостерігається у хворих. Крім того, в експерименті застосовували стандарти клінічної терапії, такої як об'ємна реанімація, антибіотикотерапія та хірургічне лікування септичного вогнища. Однак у цих роботах не відображено динаміки проявів тривалої імунної реакції, яка характеризує сепсис.

Моделі сепсису на тваринах зіграли важливу роль у наданні уявлення про складну патофізіологію сепсису. Існують різні тваринні моделі сепсису з різними парадигмами. Ендотоксин, бактеріальна інфузія, перев'язка та пункція сліпої кишки, а також моделі перитоніту стента висхідної кишки є широко поширеними методами в даний час. Кожна з цих моделей має свої переваги, а також недоліки. Встановлено, що імуносупресія та апоптоз на

пізній фазі сепсису завдають більшої шкоди, ніж початкова гостра фаза сепсису. Аналогічно, краще розуміння існуючих моделей сепсису може допомогти нам створити більш релевантну модель, яка могла б забезпечити вирішення невдалих клінічних випробувань сепсису [138, 139, 140].

При аналізі наукової літератури щодо експериментального дослідження перитонеального сепсису ми звернули увагу на піонерські розробки визначного нашого співвітчизника О.О.Богомольця, який у 1924 році розробив антиретиккулярну цитотоксичну сироватку (АЦС), досліджував її дію та активно впроваджував як у експерименті, так і в клінічних умовах [141, 142]. Згідно з його даних, АЦС – це сироватка крові тварин, яким вводили антиген, добутий з органів людини, багатих на активні елементи сполучної тканини (селезінка, лімфатичні вузли, кістковий мозок). Досліди на тваринах виявили, що АЦС в невеликих дозах підвищує опірність організму проти інфекції, посилює вироблення антитіл і фагоцитарну активність лейкоцитів та інших активних елементів сполучної тканини. У великих дозах вона чинить протилежну дію [141, 142].

В медичній практиці АЦС застосовували при лікуванні трофічних виразок, ран, переломів кісток, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, мастопатії, деяких форм ревматизму; для запобігання рецидивам і метастазам раку, стимуляції кровотворення після рентгенотерапії та ін.

АЦС застосовували в багатьох країнах світу; на той час уже була впроваджена у практичну медицину. Однак у зв'язку з розвитком антибіотикотерапії, починаючи із 40-х років попереднього століття, такі дослідження не проводились як у нашій країні, так і за кордоном [140].

Таким чином, провівши літературний пошук щодо діагностики перитонеального сепсису, прогнозування тяжкості його перебігу, патогенезу імунного та кисневого дисбалансу при сепсисі, тяжкому сепсисі та

септичному шоці як у клініці, так і в експерименті, ми визначили такі напрямки досліджень:

- оцінка ступеня розбаласування імунних механізмів з тим, щоб на кожному етапі порушень застосовувати прицільну корегуючу імунну терапію;

- визначення патогенетичних ланок порушень кисневого балансу для оптимізації інтенсивної терапії;

- розробка експериментальної моделі перитонеального сепсису на тваринах та його лікування.

Вивчення таких питань і покладено в основу нашої клініко – експериментальної роботи.

Матеріали розділу опубліковано у науковій праці автора [20].

## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У науковій роботі представлено матеріали клінічних спостережень, ретроспективного аналізу, лабораторних та інструментальних досліджень пацієнтів із хірургічною патологією – перитонітом, який ускладнився сепсисом різного ступеня тяжкості. Хворим проводили інтенсивну терапію у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільської обласної клінічної лікарні у 2018-2023 роках.

Експериментальну частину роботи проводили на базі центральної науково-дослідної лабораторії (віварію) Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України порушень морально-етичних норм при проведенні клінічних та експериментальних досліджень не виявлено (протокол № 73 від 03 квітня 2023 року).

#### 2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

В дослідження включено 101 пацієнта віком від 21 до 60 років, у яких діагностували перитонеальний сепсис, тяжкий сепсис і септичний шок. У 47 із них дослідження проведено ретроспективно, на основі даних, відображених у медичній документації.

Діагноз та ступінь тяжкості процесу хворим виставляли на основі розширених клініко-лабораторних ознак, згідно з класифікацією (Sepsis-3, 2016 рік та Sepsis-1, 2001 рік). Септичний шок констатували при виявленні гіперперфузії органів, артеріальної гіпотензії та потребі у застосуванні інотропних або вазопресорних препаратів для стабілізації гемодинаміки.

В таблиці 2.1 відображено класифікацію обстежуваних та пролікованих пацієнтів відповідно статі та віку (n=101).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих на перитонеальний сепсис за гендерними ознаками та віком

Вік хворих (років)	Кількість хворих		
	Жінки	Чоловіки	%
21– 30	2	4	5,94
31-40	8	12	19,81
41– 50	10	25	34,65
51-60	12	28	39,60
Всього	32	69	100

Перитонеальний сепсис частіше виявляли у пацієнтів працездатного віку. Середній вік хворих становив  $(45,5 \pm 3,4)$  років: чоловіків –  $(48,3 \pm 3,4)$  років, жінок –  $(42,7 \pm 3,5)$  років. Третину пацієнтів склали жінки (32 %), дві третини – чоловіки (68 %), представлено на рис. 2.1.

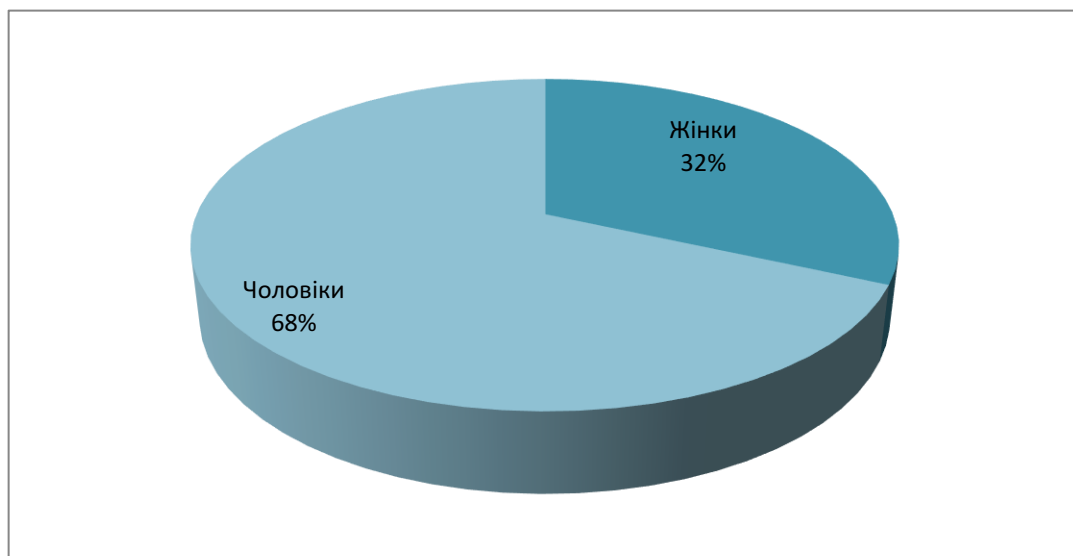


Рисунок 2.1 – Розподіл пацієнтів за статтю

Розподіл пацієнтів за ступенем тяжкості перитонеального сепсису та розповсюдженням процесу у черевній порожнині представлено в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2 – Розподіл пацієнтів за розповсюдженням перитоніту, який ускладнився сепсисом різного ступеня тяжкості

Тяжкість перитонеального сепсису	Місцевий (n=3)		Дифузний (n=31)		Загальний (n=67)	
	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%	Кількість хворих	%
Сепсис	1	0,99	7	6,93	6	5,94
Тяжкий сепсис	2	1,98	15	14,85	18	17,82
Септичний шок	0	0	9	8,91	43	42,57

Для оцінки тяжкості клінічного стану пацієнтів використовували шкалу APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), яка включає в себе 12 рутинних вимірювань показників життєдіяльності та фізіологічних параметрів. Результати відображені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 – Розподіл пацієнтів за тяжкістю клінічного стану APACHE II (M ± m)

Показник	Форми перитонеального сепсису					
	сепсис	балів	тяжкий сепсис	балів	септичний шок	балів
1	2	3	4	5	6	7
Температура, °C	37,8 ± 0,4	0	38,7 ± 0,2*	1	39,5 ± 0,5**	3
Середній артеріальний тиск, кПа	14,3 ± 0,3	0	12,2 ± 0,4**	0	8,26 ± 0,4**	2

Продовження таблиці 2.3

1	2	3	4	5	6	7
ЧСС, уд·хв <sup>-1</sup>	94,3 ± 2,38	0	98,5 ± 5,5	0	101,8 ± 6,6*	0
Частота дихання, хв <sup>-1</sup>	18 ± 4	0	26 ± 3*	1	36 ± 4**	3
Градiєнт А-aDO <sub>2</sub>	17,5 ± 5,6	0	35,2 ± 7,3*	2	50,3 ± 3,4**	3
pH артеріальної крові	7,4 ± 0,07	0	7,29* ± 0,04	2	7,20 ± 0,04**	3
Вміст Na <sup>+</sup> в сироватці крові, ммоль·л <sup>-1</sup>	139,5 ± 4,5	0	147,3 ± 2,8*	0	149,4 ± 2,6**	2
Вміст K <sup>+</sup> в сироватці крові, ммоль·л <sup>-1</sup>	5,4 ± 0,7	1	6,5 ± 0,4*	3	7,6 ± 0,8**	4
Вміст креатиніну в сироватці крові, мкг%	134,8 ± 22,9	2	224,1 ± 45,8**	3	410,35 ± 39,4**	4
Показник гематокриту, л·л <sup>-1</sup>	0,48 ± 0,01	1	0,49 ± 0,04	1	0,38 ± 0,05**	0
Загальна к-сть лейкоцитів, 10 <sup>9</sup> ·л <sup>-1</sup>	8,4 ± 2,5	0	16,3 ± 3,1*	1	25,6 ± 6,8**	2
Загальна кількість балів		4		14		26
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 вірогідність різниці з референтними показниками.						

Середній показник за шкалою APACHE становив 14,6 балів.

Для динамічної оцінки перебігу процесу у хворих користувались шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Результати відображені в таблиці 2.4.



Таблиця 2.4 – Розподіл пацієнтів за перебігом патологічного процесу  
(M ± m)

Орган або система	Форми перитонеального сепсису					
	сепсис	балів	тяжкий сепсис	балів	септичний шок	балів
Дихальна система PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , кПа	47,6 ± 5,8	1	34,7 ± 5,3*	2	22,9 ± 3,1**	3
Гемокоагуляція Число тромбоцитів, 10 <sup>9</sup> ·мл <sup>-1</sup>	280,4 ± 32,8	0	137,2 ± 18,7**	1	74,9 ± 12,2**	2
Печінка, білірубінемія, мкмоль·л <sup>-1</sup>	27,32 ± 3,61	1	43,64 ± 9,22*	2	90,23 ± 14,86**	2
Система кровообігу, САТ кПа, пресорна підтримка	14,3 ± 0,3	0	12,2 ± 0,4**	1	8,26 ± 0,4** норадреналін > 0,1, адреналін > 0,1, добутамін > 0,1	3
Нервова система, шк. ком Глазго, балів	13,4 ± 1,2	1	9,3 ± 2,1*	2	4,0 ± 2,7**	4
Нирки, креатинінемія, мкмоль·л <sup>-1</sup>	134,8 ± 22,9	1	224,1 ± 45,8**	2	410,35 ± 39,4**	3
Загальна кількість балів		4		10		17
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 вірогідність різниці з референтними показниками.						

Середній бал за шкалою SOFA становив 10,3 балів.

## 2.2 Методи дослідження пацієнтів

З моменту постановки діагнозу у хворих, які знаходилися у відділенні інтенсивної терапії, збирали анамнез, проводили фізикальні та інструментальні обстеження.

Клінічні, біохімічні та імунологічні дослідження проведено у лабораторіях КНП «ТОКЛ»ТОР, кафедри клінічної лабораторної діагностики, у науково-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я Горбачевського МОЗ України.

### 2.2.1 Біохімічні дослідження

Рівень гемоглобіну оцінювали геміглобінціанідним методом [143,144].

Кількість еритроцитів і лейкоцитів визначали шляхом підрахунку в камері Горяєва методом світлової мікроскопії [144].

Показник гематокриту обчислювали методом Л. Гейльмеєра [144].

Концентрацію лактату в сироватці крові визначали спектрофотометрично [144].

Рівень креатиніну сироватки визначали методом Поппера за кольоровою реакцією Яффе (без депротеїнізації) [143,144].

Вміст електролітів у плазмі крові та показники кислотно-основного стану визначали на апараті аналізаторі газів та електролітів «EasyStat».

Показники газів венозної крові досліджували на апараті «Unistat-Oxymetr».

### 2.2.2 Імунологічні дослідження

Визначення у сироватці крові рівнів медіаторів запалення ІЛ-1 $\beta$ , -4, -6, -10 та ФНП-а проводили за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу та фотометрії. Використовували моно- та поліклональні антитіла із

набором реагентів „А-9725”, „А-9734”, „А-9737” та „А-9739” („ВЕКТОР-БЕСТ”), на апараті Stat FAX-303 [144].

Контрольну групу становили клінічно здорові пацієнти із нормальним вмістом ІЛ в сироватці крові (n=20).

Кількісне визначення рівня С-реактивного білка (СРБ) проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням набору реагентів „СРБ-ИФА”, „ХЕМАСо.” на апараті Stat FAX – 303 [161]. Показник норми СРБ встановлено на групі клінічно здорових пацієнтів КНП «ТОКЛ» ТОР (n=20).

За допомогою імуноферментного аналізу із використанням моно- та поліклональних антитіл за допомогою реагентів „А-9004” „Прокальцитонін-ИФА-БЕСТ” („ВЕКТОР-БЕСТ”) на апараті Stat FAX – 303 визначали концентрацію прокальцитоніну [144]. Межові значення норми прокальцитоніну визначено на групі клінічно здорових пацієнтів КНП «ТОКЛ» ТОР (n=20).

## 2.3 Дослідження кисневого балансу

### 2.3.1 Оцінка системи гемодинаміки

У відділенні інтенсивної терапії здійснювали цілодобовий моніторинг пацієнтів із перитонеальним сепсисом: вимірювали артеріальний тиск, (систоличний (АТсист.) та діастолічний (АТдіаст.)), обчислювали пульсовий (АТпульс.) та середній артеріальний тиск (САТ).

Підраховували частоту серцевих скорочень (ЧСС) за хвилину.

Вимірювали серцевий викид за допомогою доплер-ехокардіографічного обстеження на переносному апараті ультразвукової системи Sono Scare (виробництво Sono Scare, Україна) за методикою, рекомендованою у спільній настанові Американського, Європейського та Канадського товариств ехокардіографії та Європейського товариства

кардіологів. За стандартною методикою обчислювали кінцевий діастолічний (КДО) та кінцевий систолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка [145]. Величину УО обчислювали за формулою (2.1):

$$УО = КДО - КСО \quad (2.1)$$

де УО – ударний об'єм серця;

КДО – кінцевий діастолічний об'єм;

КСО – кінцевий систолічний об'єм.

Обчислювали хвилинний об'єм серця (ХОС), та, з розрахунку на  $1 \text{ м}^2$  – ударний індекс (УІ) і серцевий індекс (СІ):

$$ХОС = УО \times ЧСС \quad (\text{л} \cdot \text{хв}^{-1}), \quad (2.2)$$

$$УІ = УО : ПТ \quad (\text{мл} \cdot \text{м}^{-2}), \quad (2.3)$$

$$СІ = ХОС : ПТ \quad (\text{л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}) \quad (2.4)$$

За формулою Франко [146] розраховували загальний периферичний опір судин (ЗПОС ).

$$\text{ЗПОС} = \frac{\text{САТ} \times 80}{\text{ХОС}} \quad (2.5)$$

### 2.3.2 Дослідження киснево-транспортної функції крові

Обчислювали кисневу ємність крові (КЄК), застосовуючи константу Г. Гюфнера, яка свідчить, що 1 грам гемоглобіну може приєднати 1,36 мл кисню. Враховуючи те, що частина кисню ( $3,0 \text{ мл} \cdot \text{л}^{-1}$ ) міститься й у плазмі крові у розчиненому стані, киснева ємність, розрахункова (КЄКр.) становитиме:

$$\text{КЄКр.} = \text{Hb} \times 1,36 + 3,0 \quad (\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}) \quad (2.6)$$

Насиченість артеріальної крові киснем ( $\text{SaO}_2$ ) вимірювали пульсоксиметром.

Вміст кисню в артеріальній ( $\text{CaO}_{2a}$ ) досліджували розрахунковим методом:

$$\text{CaO}_{2a} = \text{Hb} \times 1,36 \times \text{SpO}_{2a} + 3,0 \quad (\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}) \quad (2.7)$$

Еритроцитний викид (ЕВ) - об'єм еритроцитів, який проштовхує серце за хвилину з розрахунку на  $1 \text{ м}^2$  площі поверхні тіла:

$$\text{ЕВ} = \text{Ht} \times \text{CI}, \quad (2.8)$$

де ЕВ – еритроцитний викид,  $\text{л} \cdot \text{м}^{-2}$

Ht – гематокрит,  $\text{л} \cdot \text{л}^{-1}$ .

Протягом систоли лівий шлуночок проштовхує у велике коло кровообігу певний об'єм кисню (ударний об'єм кисню):

$$\text{УОО}_2 = \text{УО} \times \text{CaO}_2, \quad (2.9)$$

де  $\text{УОО}_2$  – ударний об'єм кисню, мл,

$\text{CaO}_2$  - вміст кисню в артеріальній крові,  $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$

Тоді протягом однієї хвилини серце проштовхує наступний об'єм кисню:

$$\text{ХОО}_2 = \text{УОО}_2 \times \text{ЧСС}, \quad (2.10)$$

де  $\text{ХОО}_2$  – хвилинний об'єм кисню,  $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ .

Враховуючи роботу серця та об'єм кисню, який міститься в артеріальній крові, можна розрахувати індекс транспортування кисню фактичний ( $\text{ІТО}_2\text{ф}$ ) або, в англomовній літературі, доставку кисню ( $\text{DO}_2$ ):

$$\text{ІТО}_2\text{ф} = \text{CaO}_2 \times \text{CI}, \quad (2.11)$$

де  $\text{ІТО}_2\text{ф}$  – доставка кисню,  $\text{мл} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{хв}^{-1}$ ,

$\text{CaO}_2$  – вміст кисню у артеріальній крові,  $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$

CI – серцевий індекс,  $\text{мл} \cdot \text{м}^{-2} \cdot \text{хв}^{-1}$ .

Узявши показники норми: оптимальної роботи серця ( $CI_0$ ), оптимальної кисневої ємності крові ( $КЕК_0$ ), та оптимальної сатурації артеріальної крові (0,96), можна обчислити об'єм кисню, який у нормі транспортує серцево-судинна система (індекс транспортування кисню оптимальний,  $ITO_{20}$ ):

$$ITO_{20} = CI_0 \times 0,96 \times КЕК_0, \quad (2.12)$$

де –  $ITO_{20}$  – індекс транспортування кисню оптимальний,  $мл \cdot м^{-2} \cdot хв^{-1}$

### 2.3.3 Оцінка інтенсивності тканинного дихання та адекватності його забезпечення

Інтенсивність тканинного дихання можна оцінити за об'ємом спожитого організмом кисню, аналізуючи наступні показники:  $SvO_2$  (у %),  $SvO_2$  (у мл),  $pO_{2v}$  (у мм рт.ст.), виміряні у змішаній венозній крові [109].

При порівнянні об'єму кисню, який міститься в одному літрі артеріальної крові та об'єму, який міститься у змішаній венозній крові, отримують різницю ( $Da-vO_2$ ). Вона визначає об'єм кисню, який споживають тканини організму з 1 літра крові та нормі складає 50 – 60  $мл \cdot л^{-1}$ .

Знаючи об'єм кисню, який споживає організм пацієнта протягом 1 хвилини, та хвилинний об'єм серця, також можна обчислити артеріо-венозну різницю за киснем

$$(Da-vO_2) = \frac{X_{SpO_2}}{X_{OC}} \quad (2.13)$$

де ( $Da-vO_2$ )- артеріо-венозна різниця за киснем,  $мл \cdot л^{-1}$ .

Важливим показником кисневого балансу є інтенсивність тканинного дихання ( $IT_{кД}$ ). Його отримують при порівнянні об'єму кисню, спожитого організмом, із тим його об'ємом, який необхідний для забезпечення його

метаболических потреб (тобто, належним хвилинним споживанням кисню –  $\text{HXCpO}_2$ ):

$$\text{ITкД} = \frac{\text{XCpO}_2}{\text{HXCpO}_2} \quad (2.14)$$

де  $\text{ITкД}$  – інтенсивність тканинного дихання, %

У свою чергу, належне хвилинне споживання кисню можна оцінити за належним основним обміном (НОО), притаманним кожному пацієнту, який можна обчислити за формулами Міффіна-Сан-Жеора (формули 2.16, 2.17).

$$\text{HXCpO}_2 = \frac{\text{НОО}}{7,07} \quad (2.15)$$

де  $\text{HXCpO}_2$  - належне хвилинне споживання кисню,  $\text{мл} \cdot \text{хв}^{-1}$ ,

число 7,07 є сталою величиною та являє собою добуток середньої калорійної цінності 1л кисню (4,9) на число хвилин у добі (1440), поділений на 1000.

Рівень належного основного обміну (базового метаболізму,  $\text{BMR}$ ) для чоловіків та жінок обчислювали за формулами Міффіна-Сан-Жеора:

$$\text{НОО (чол.)} = (10 \times \text{маса тіла}) + (6,25 \times \text{зріст}) - (5 \times \text{вік}) + 5 \quad (2.16)$$

$$\text{НОО (жін.)} = (10 \times \text{маса тіла}) + (6,25 \times \text{зріст}) - (5 \times \text{вік}) - 161, \quad (2.17)$$

де масу тіла обчислювали у кілограмах, зріст – у сантиметрах, вік – у роках.

Рівень енергетичного обміну (ЕО) зазвичай не відповідає належному основному обміну, відхиляючись від 100 % у ту чи іншу сторону. У кожного конкретного пацієнта відсоток відхилень (ВВ) від основного обміну можна обчислити, застосовуючи формулу Ріда [147]:

$$\text{ВВ} = 0,75 \times (\text{ЧСС} + \text{ATпульс} \cdot 0,74) - 72 \quad (2.18)$$

де ВВ - відсоток відхилень основного обміну від норми, %

ЧСС – частота серцевих скорочень, уд за хв.,

АТ пульс – артеріальний тиск пульсовий, мм рт.ст.

Тоді рівень енергетичного обміну (ЕО) можна визначити наступним чином:

$$EO = HOO + BB \text{ (ккал)} \quad (2.19)$$

Належне хвилинне споживання кисню (НХСПО<sub>2</sub>) можна обчислити згідно з такою формулою:

$$HXC_{пO_2} = \frac{HOO}{7,07} \quad (2.20)$$

а, з урахуванням площі поверхні тіла, можна виміряти індекс споживання кисню [148] :

$$I_{C_{пO_2}} = (C_{aO_2} - C_{vO_2}) \times CI, \quad (2.21)$$

де I<sub>C<sub>пO<sub>2</sub></sub></sub> – індекс споживання кисню, мл·хв.<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>,

(C<sub>aO<sub>2</sub></sub> - C<sub>vO<sub>2</sub></sub>) – артеріо-венозна різниця за киснем, мл л.<sup>-1</sup>

CI – серцевий індекс, мл· хв<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>.

Показником норми вважається 150 – 160 мл·хв<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>.

Відношення артеріо-венозної різниці за киснем до еритроцитного викиду визначає індекс тканинної екстракції (ІТЕК). У нормі він складає 37,2–42,8 [148]:

$$ITEK = \frac{D_{a-vO_2}}{EB} \quad (2.22)$$

Об'єм кисню, який використовують тканини організму для підтримування свого метаболізму (коефіцієнт утилізації кисню – КУО<sub>2</sub>) становить у нормі (27 ± 5) %. Його можна обчислити наступним чином:



$$K_{\text{УO}_2} = \frac{I_{\text{SpO}_2}}{I_{\text{TO}_2\text{p}}} \times 100 \quad (2.23)$$

Підвищення  $K_{\text{УO}_2}$  ( $> 32\%$ ) свідчить про зростання інтенсивності тканинного дихання та (або) зниження об'єму кисню, транспортованого до тканин. Зменшення його ( $< 22\%$ ) свідчить про пониження основного обміну.

#### 2.3.4 Дослідження ступенів гіпоксії

Для оцінки ступеня гемічної гіпоксії брали за норму  $K_{\text{ЄКр.}}$  (ф. 2.6).

Визначали різницю між показником загального гемоглобіну та відсотком гемоглобіну інактивованого (внаслідок утворення його патологічних сполук - карбоксигемоглобіну, метгемоглобіну тощо). Результат становить вміст активної фракції гемоглобіну ( $H_{\text{вакт.}}$ ,  $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$ ).

Розраховували кисневу ємність крові фактичну ( $K_{\text{ЄКф.}}$ ), яка указує на максимальний об'єм кисню, який спроможна асоціювати лише активна фракція гемоглобіну з одного літра крові:

$$K_{\text{ЄКф.}} = H_{\text{вакт.}} \times 1,36 + 3,0 \quad (\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}) \quad (2.24)$$

Розраховували кисневу ємність крові оптимальну ( $K_{\text{ЄКо.}}$ ) – максимальний об'єм кисню, який здатен вмістити 1 літр крові при стандартних умовах «ідеальних легень» та показнику активної фракції гемоглобіну в нормі ( $125 \text{ г} \cdot \text{л}^{-1}$  – нижня границя норми) [149].

Тоді ступінь пониження кисневої ємності крові досліджуваного пацієнта, порівняно із оптимальною, становитиме ступінь гемічної гіпоксії [7]:

$$СГГ = \frac{K_{\text{ЄКо.}} - K_{\text{ЄКф.}}}{K_{\text{ЄКо.}}} \times 100, \quad (2.25)$$

де СГГ – ступінь гемічної гіпоксії, %.

Різниця між показниками КЕКр. та КЕКф. становитиме ступінь недонасиченості артеріальної крові киснем, зумовленої інактивацією гемоглобіну [149].

$$\text{СГГі} = \frac{\text{КЕКр.} - \text{КЕКф.}}{\text{КЕКр.}} \times 100, \quad (2.26)$$

де СГГі – ступінь гемічної гіпоксії інактиваційної, %.

Різниця між СГГ та СГГі становить ступінь гемічної гіпоксії, зумовленої анемією [120].

$$\text{СГГа} = \text{СГГ} - \text{СГГі} \quad (2.27)$$

де СГГа – ступінь гемічної гіпоксії анемічної, %.

Тоді ступінь пониження вмісту кисню в артеріальній крові, зумовлене патологією лише зовнішнього дихання (виключаючи гемічний її компонент - неспроможність гемоглобіну приєднувати молекули кисню), становитиме ступінь легеневої гіпоксії [121]:

$$\text{СЛГ} = \frac{0,96 \text{ КЕКф.} - \text{CaO}_2}{0,96 \times \text{КЕКф.}} \quad (2.28)$$

де СЛГ – ступінь легеневої гіпоксії, %

З урахуванням індексу транспортування кисню ідеального (формула 2.12.) та реальної доставки кисню (формула 2.11), можна обчислити інтегральний показник кисневої недостатності: об'єм кисню, який не надходить до тканин організму, порівняно з потенційними спроможностями легенів, еритрона й серцево-судинної системи для забезпечення метаболічних процесів організму:

$$\text{ІПКН} = \frac{\text{ІТО}_2\text{о} - \text{ІТО}_2\text{ф}}{\text{ІТО}_2\text{о}} \times 100, \quad (2.29)$$

де ІПКН- інтегральний показник кисневої недостатності, %.

ІПКН включає усі причини, які призводять до зниження надходження кисню до тканин організму: гемічні, легеневі та циркуляторні:

$$\text{ІПКН} = \text{СГГ} + \text{СЛГ} + \text{СЦГ} \quad (2.30)$$

Тоді ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГ) становитиме:

$$\text{СЦГ} = \text{ІПКН} - (\text{СГГ} + \text{СЛГ}) \quad (2.31)$$

При проведенні досліджень згідно з такою схемою, показники гіпоксії: гемічної, легеневої, циркуляторної та ІПКН можуть виявитись як із знаком (+), так і (-).

Знак (+) вказує на наявність гіпоксії, а цифрове його значення – на ступінь її тяжкості (у відсотках). Знак (-) свідчить про те, що даного виду гіпоксії нема, а досліджувана ланка кисневого забезпечення організму “спрацювала” у надмірному режимі з тим, щоб або сприяти більш високому надходженню кисню до клітин (для підтримування, наприклад, підвищеного метаболізму), або компенсувати будь-який інший вид гіпоксії, який розвивається при цьому [121].

#### 2.4 Матеріал та методи дослідження при проведенні експериментальної частини роботи

Для проведення експерименту використали 43 тварин: 22 білих мишей масою тіла ( $30,5 \pm 2,0$ ) г та 21 мурчаків масою тіла ( $900,7 \pm 3,2$ ) г. Тварини отримували звичайний раціон харчування (у мурчаків – бурякову дієту) та мали цілодобовий доступ до води (рис. 2.2).

У своєму дослідженні ми викликали у тварин вироблення сироватки на токсини тканин імунних органів (селезінку) – аналог антиретиккулярної цитотоксичної сироватки, розробленої О. О. Богомольцем.

Для цього у мишей та мурчаків моделювали каловий перитоніт введенням у черевну порожнину калової суспензії (рис. 2.3).



Рисунок 2.2 – Фото мурчака, якому проводили експеримент



Рисунок 2.3 – Моделювання калового перитоніту у мишей, введення їм у черевну порожнину калової суспензії

Слідкували за фізичним станом мишей, та безпосередньо після їхньої загибелі забирали селезінку, витяжку із якої застосовували у якості антиретикулярної сироватки для лікування мурчаків.

Досліджували фізичний стан тварин, їхню поведінку, тривалість життя та час летальності.

Вимірювали показники імунної системи імуноферментним методом [150].

Мурчакам, стан життєдіяльності яких засвідчував про настання неминучої смерті, здійснювали еутаназію способом летального кровопускання, після чого забирали тканини печінки, селезінки та нирок для проведення гістологічних досліджень.

Для цього забирали часточки органів та фіксували тканину у 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну, потім обробляли в гістопроесорі Logos One та заливали в парафінові блоки. За допомогою роторного мікротому AMR-400 готували зрізи товщиною 4–5 мкм. Тканину забарвлювали гематоксиліном і еозином [151]. Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа SEO SCAN та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera з системою виводу зображення з гістологічних препаратів.

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались правил гуманного відношення до експериментальних тварин та вимог, затверджених комітетом з біоетики Тернопільського національного медичного університету; Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами згідно з «Європейською конвенцією захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою».

## 2.5 Статистичні методи досліджень

Для статистичної обробки отриманих даних застосовували як описові методи, так і дослідження окремих величин. Групи хворих та експериментальних тварин виділяли за допомогою монотетичного засобу, в основі якого використано традиційний змістовний аналіз; їх розділяли на групи тяжкості [152].

Досліджуючи у пацієнтів та експериментальних тварин окремі показники (гомеостазу, гемодинаміки, кисневого балансу, рівня токсичності, імунної системи тощо), ми отримували певні критерії.

Застосовуючи правило трьох сигм, оцінювали належність варіанти до сукупності та враховували доцільність включення її у статистичний аналіз. Первинну обробку отриманих даних проводили методами описової статистики з поданням результатів для кількісних ознак у вигляді: кількості спостережень ( $n$ ), середньої арифметичної ( $M$ ), стандартної помилки середньої величини ( $m$ ); для якісних ознак – у вигляді відносних показників (інтенсивних, екстенсивних, показників наочності).

При виконанні розрахунків використовували статистичні та математичні функції програми Excel [153]. Для оцінки достовірності відмінностей середніх значень показників у вибірках використовували  $t$  – критерій Ст'юдента, який розраховували згідно із загальноприйнятим алгоритмом [153] з використанням комп'ютерної програми „Statistica”.

### РОЗДІЛ 3

## ПОРУШЕННЯ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ СЕПСИС, ТЯЖКИЙ СЕПСИС, СЕПТИЧНИЙ ШОК

3.1 Рівень про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові хворих, у перші години діагностування сепсису, тяжкого сепсису та септичного шоку перитонеального генезу

Хворих, які знаходилися на лікуванні протягом 2019-2022 рр. у комунальному закладі «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради м. Тернополя, відбирали в рандомізований спосіб. Обстеження у них проводили після отримання письмової згоди на лікування та проведення обстеження відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України та міжнародних актів.

Досліджуваним пацієнтам проводили операційні втручання на органах черевної порожнини різного ступеня складності, ускладнених перитонеальним сепсисом (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 297 від 02.04.2010 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Хірургія»).

У патогенезі перитонеального сепсису важливу роль відіграє гіперпродукція прозапальних цитокінів, яка неконтрольована імунітетом. При ендотоксемії та мікробній інвазії клітини імунної системи починають збільшувати вироблення про- і протизапальних цитокінів: інтерлейкінів, інтерферонів, цитотоксичних та гемопоетичних білків. Інфекційний процес прогресує в усіх органах і системах організму. Також описано різні субпопуляції регуляторних клітин, що продукують гальмуючі цитокіни і впливають на формування глибини імунодефіциту та активність

розвитку системної запальної відповіді. Цитокінетичний каскад запускає імуніпатогенез сепсису, основою якого є взаємодія прозапальних та протизапальних медіаторів, вони активно продукують як фагоцити, так і лімфоцити.

Діагноз перитонеальний сепсис виставляли за наявності наступних загальноприйнятих критеріїв [2]: лихоманка ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ), тахікардія ( $> 90$  уд./хв), тахіпноє (частота дихання (ЧД)  $> 20$  за хв), лейкоцитоз (кількість лейкоцитів  $> 12\ 000/\text{мкл}$ ) або  $10,0\%$  незрілих форм, одночасно з наявністю запального процесу у черевній порожнині.

Додатковими вимогами для виставлення діагнозу тяжкий сепсис були принаймні одна з наступних [155, 156, 157]: 1) гіпотензія (систоличний артеріальний тиск  $< 90$  мм рт.ст., стійке падіння систолічного артеріального тиску  $< 40$  мм рт.ст. або середній артеріальний тиск  $< 65$  мм рт.ст., скоригований протягом 1 год шляхом інфузії розчинів), 2) артеріальна гіпоксемія ( $\text{PaO}_2 < 75$  мм рт.ст. без ознак первинного захворювання легенів), 3) метаболічний ацидоз ( $\text{pH} < 7,3$  або дефіцит основ менше  $-5,0$  мекв $\cdot\text{л}^{-1}$ ), 4) олігурія (діурез  $< 30$  мл $\cdot\text{год}^{-1}$  протягом 2 годин, незважаючи на достатній об'єм інфузій), 5) аномалія коагуляції (протромбіновий час або активований частковий тромбoplastиновий час  $> 1,2$  рази вище верхньої межі норми, тромбоцитопенія  $< 100\ 000$   $\text{мл}^{-1}$ ).

Септичний шок виставляли при тяжкій артеріальній гіпотензії, яка тривала понад одну годину, незважаючи на адекватну інфузійну терапію та вазопресорну підтримку [158, 159].

Залежно від тяжкості перитонеального сепсису [160, 161] хворих стратифікували на три клінічних дослідних групи (ДГ): ДГ 1 – хворі на сепсис (21 пацієнт); ДГ 2 – хворі на тяжкий сепсис (37 пацієнтів); і ДГ 3 – хворі на септичний шок (43 пацієнти).

Контрольну групу (КГ) склали 20 клінічно здорових добровольців аналогічної статі та віку.



У залежності від тяжкості перитонеального сепсису у хворих виявили наступні показники цитокінів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Показники цитокінів у пацієнтів із сепсисом, тяжким сепсисом та септичним шоком ( $M \pm m$ )

Групи обстежуваних, n	Досліджуваний показник				
	IL-1 $\beta$ (пг·мл <sup>-1</sup> )	IL-2 (пг·мл <sup>-1</sup> )	IL-6 (пг·мл <sup>-1</sup> )	IL-10 (пг·мл <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ (пг·мл <sup>-1</sup> )
Контрольна група (n=20)	2,5 $\pm$ 0,02	3,7 $\pm$ 0,03	5,8 $\pm$ 0,60	5,0 $\pm$ 0,01	5,6 $\pm$ 0,40
Хворі на сепсис (n=21)	7,45 $\pm$ 0,6**	2,0 $\pm$ 0,03*	49,5 $\pm$ 2,37*	6,4 $\pm$ 0,45*	6,1 $\pm$ 0,77*
Хворі на тяжкий сепсис (n=37)	9,4 $\pm$ 0,9**	2,0 $\pm$ 0,02*	109,6 $\pm$ 6,22**	26,3 $\pm$ 5,57**	52,0 $\pm$ 3,71**
Хворі на септичний шок (n=43)	10,5 $\pm$ 0,5**	2,2 $\pm$ 0,04*	101,2 $\pm$ 5,7**	24,6 $\pm$ 5,31*	16,4 $\pm$ 4,57*
Примітка. * – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ вірогідність різниці з референтними показниками.					

Установили наступне. У пацієнтів 1-ї групи (хворих на сепсис) показник цитокіну IL-1 $\beta$  перевищував контрольні величини у 2,9 рази. Більш виражені зміни IL-1 $\beta$  спостерігали у хворих на тяжкий сепсис та септичний шок. Вміст IL-1 $\beta$  за наявності тяжкого сепсису зростав у 1,2 рази, а септичного шоку – у 1,4 рази у порівнянні із хворими на сепсис ( $p < 0,05$ , табл. 3.1).

Інтерлейкін-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) відіграє провідну роль у патогенезі й регуляції неспецифічного захисту та специфічного імунітету. У хворих на сепсис він стимулює та регулює запальні та імунологічні процеси, підвищує фагоцитоз, має цитотоксичну та бактерицидну дію, бере участь у температурній реакції організму [162]. Надлишковий синтез IL-1 $\beta$  може спричинити інтенсивний

ріст пуло-проліферативних клітин, їхні диспластичні зміни, пропорційні тяжкості патології.

Цим можна пояснити, що у хворих на септичний шок спостерігали гіпотермію та артеріальну гіпотензію, а у низці випадків температурна реакція була відсутня.

Концентрація TNF- $\alpha$  у крові хворих на перитонеальний сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок виявилася вищою від контрольних значень у 1,1, 9,2 та 2,9 рази відповідно ( $p < 0,05$ , табл.3.1). Високі показники TNF- $\alpha$  у хворих на тяжкий сепсис, ймовірно, зумовлені вторинною системною стимуляцією прозапальної системи за межами первинного вогнища за рахунок синтезу цитокіну тканинними макрофагами (печінки, легень), які збільшують ефективність запальної реакції [163].

Місцева запальна реакція на початковому етапі зумовлена секрецією тканинними макрофагами одного з основних прозапальних цитокінів – TNF- $\alpha$  [164]. TNF- $\alpha$  є одним із цитокінів, що формує реакцію гострої фази запалення. Високу концентрацію TNF- $\alpha$  можна розглядати як механізм самозахисту, однак його гіперпродукція викликає в організмі генералізацію тяжких патологічних реакцій.

Досліджуючи концентрацію IL-6, ми виявили у хворих на перитонеальний сепсис підвищення цього показника у 8,4 рази щодо контрольних значень. За наявності тяжкого сепсису він значно – у 18,8 рази, а при септичному шоці – у 17,4 разів перевищував контрольні значення ( $p < 0,01$ , табл. 3.1). Більш великий вміст IL-6 у сироватці крові хворих 2-ї та 3-ї груп (що у понад 2 рази перевищує результати, отримані у хворих на сепсис) свідчить про клінічну маніфестацію синдрому системної запальної відповіді [165]. Виявлено, що збільшення концентрації IL-6 при підвищенні температури тіла може допомогти передбачити інфекційну природу ускладнення перш, ніж будуть отримані результати мікробіологічного дослідження культури, і попередити лікаря інтенсивної терапії про те, що у

пацієнта є великий ризик розвитку сепсису раніше, ніж проявлять себе інші маркери і симптоми.

Інтерлейкін-2 стимулює елімінацію різноманітних патогенних мікроорганізмів та інфікованих тканин, що забезпечує імунний захист організму. ІЛ-2 стимулює проліферацію Т-лімфоцитів, еозинофілів, тромбоцитів. Кількість попередників кілерів після культивування спленоцитів мишей з ІЛ-2 збільшується в 75-80 разів. За відсутності ІЛ-2 Т-лімфоцити гинуть через 24 год. ІЛ-2 сприяє диференціюванню Т-кілерів, особливо за сумісної дії з ІЛ-6, ІЛ-10. За своєю дією ІЛ-2 є одним з ростових факторів попередньо активованих В-лімфоцитів; він також підвищує синтез ІgМ, ІgG і ІgА [165].

Ми спостерігали зниження показників ІЛ-2 у хворих усіх досліджуваних груп, порівняно із значеннями у осіб контрольної групи. При цьому у хворих на сепсис і тяжкий сепсис результат виявився нижчим від контрольної групи у 1,85 рази, а за наявності септичного шоку – у 1,6 рази. (див. табл. 3.1) Такі показники свідчать, що у міру поглиблення тяжкості патології спостерігається цитокінова розбалансованість: імунна система втрачає здатність адекватно відповідати і протистояти патогенним мікроорганізмам.

Інтерлейкін-10 інгібує імунну відповідь, його біологічні аспекти різноманітні – від імуносупресивних до певних імуностимулювальних властивостей. Основний напрям біологічної дії ІЛ-10 - сприяння розвитку гуморальної імунної відповіді. Це здійснюється за рахунок як активувального, так і супресорного впливу на окремі ланки індукування та формування імунної відповіді. У хворих із сепсисом виявляли незначне підвищення (у 1,28 рази) цих показників порівняно із показниками у осіб групи контролю. У пацієнтів 2-ї та 3-ї досліджуваних груп зареєстровано значно більш високе підвищення концентрації ІЛ-10 щодо контрольних значень: у 4,9 та 5,1 рази відповідно (див. табл. 3.1). Отриманий результат є

свідченням інтенсифікації протизапальної реакції у відповідь на виражену активацію прозапального каскаду. Однак ступінь підвищення ІЛ-10 водночас виявився значно нижчим від ступеня зростання прозапальних цитокінів (TNF- $\alpha$ , ІЛ-6), що свідчить про неадекватну протизапальну відповідь та генералізацію процесу [166].

Надмірна вираженість або тривалість тієї чи іншої фази імунної відповіді може негативно позначатися на перебігу септичного процесу. Ряд авторів вважає, що коли імунокомпетентні клітини надміру виробляють прозапальні цитокіни, тоді це може викликати розвиток септичного шоку, тоді як пролонгована стимуляція клітин-продуцентів протизапальних медіаторів пов'язана з наростанням глибокої імунодепресії, результатом якої є летальне завершення ПС [16]. Імунорегуляторний індекс може виступати індикатором прогресування синдрому системної запальної реакції та ймовірно відображає ступінь тяжкості перитонеального сепсису.

### 3.2 Особливості показників біомаркерів запалення у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок

В усіх хворих, яким виставляли ту чи іншу форму тяжкості перитонеального сепсису, уже в перші години виявляли значне зростання вмісту біомаркерів запалення у сироватці крові. Отримані дані відображені у таблиці 3.2.

Установлено, що у хворих на перитонеальний сепсис в усіх досліджуваних групах зареєстровано підвищення показника С-РБ щодо контрольних його значень: у групі з сепсисом – у 77,8 разів, у групі з тяжким сепсисом – у 128,1 рази, у групі з септичним шоком – у 95,7 разів ( $p < 0,01$ ) що свідчить про високий кореляційний зв'язок рівня С-РБ з тяжкістю запального процесу.

Таблиця 3.2 – Показники С-реактивного білка та прокальцитоніну у хворих на сепсис, тяжкий сепсис і септичний шок на момент постановки діагнозу ( $M \pm m$ )

Групи обстежуваних, n	Досліджуваний показник	
	СРБ, мг·мл <sup>-1</sup>	ПКТ, нг·мл <sup>-1</sup>
Контрольна група (n=20)	2,20 ± 0,93	0,02 ± 0,01
Хворі на сепсис (n=21)	171,35 ± 4,35**	4,27 ± 0,92**
Хворі на тяжкий сепсис (n=37)	282,10 ± 3,49**	12,49 ± 1,58**
Хворі на септичний шок (n=43)	210,64 ± 4,14**	10,45 ± 1,74**
Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01 вірогідність різниці з референтними показниками.		

ПКТ як біомаркер сепсису успішно довів свою клінічну значимість. Крім того, було доказано, що він корелює між ступенем і тяжкістю мікробної інвазії [167], являючись важливим індикатором ранньої діагностики бактеріально-інфікованого сепсису та прогнозування патології. В цілому висока ефективність вимірювання рівня ПКТ для прогнозування і діагностики сепсису при критичних станах встановлена багатьма дослідженнями і дозволяє проводити ранню диференційну діагностику інфекційних і неінфекційних запальних процесів, прогнозувати їх розвиток, тяжкість перебігу та результат.

Ми відзначали його зростання, порівняно із групою контролю, в усіх хворих на сепсис. При цьому концентрація С-реактивного білка у плазмі крові хворих на сепсис корелювала пропорційно ступеню тяжкості патології, зростаючи від (171,35 ± 4,35) мг·мл<sup>-1</sup> у хворих на сепсис, до

(282,10 ± 3,49) мг·мл<sup>-1</sup> та дещо понижуючись до (210,64 ± 4,14) мг·мл<sup>-1</sup> у хворих на септичний шок.

Отже, ми установили наступне:

1. У хворих на перитонеальний сепсис показник інтерлейкіну-1β становив 7,45 пг·мл<sup>-1</sup>, чим перевищував контрольні величини у 2,9 рази; у хворих на тяжкий сепсис – 9,4 пг·мл<sup>-1</sup>, що більше групи контролю у 3,7, а при септичному шоці – 10,5 пг·мл<sup>-1</sup>, у 4,2 рази вище контрольної групи. Концентрація фактора некрозу пухлин-α у крові хворих на перитонеальний сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок виявилася вищою від контрольних значень у 1,1, 9,2 та 2,9 рази, що становило при сепсисі – 6,1 пг·мл<sup>-1</sup>, при важкому сепсисі – 52,0 пг·мл<sup>-1</sup> та септичному шоці – 16,4 пг·мл<sup>-1</sup> відповідно. Концентрація інтерлейкіну-6 у хворих на перитонеальний сепсис становила 49,5 пг·мл<sup>-1</sup>, за наявності тяжкого сепсису – 109,6 пг·мл<sup>-1</sup>, а при септичному шоці – 101,2 пг·мл<sup>-1</sup>, що відповідно у 8,4, 18,8 та 17,4 разів вище щодо контрольних значень.

2. У хворих на сепсис і тяжкий сепсис перитонеального генезу показник інтерлейкіну-2 знижувався у 1,85 рази з показником 2,0 пг·мл<sup>-1</sup>, а за наявності септичного шоку – у 1,6 рази порівняно з контрольною групою та становив 2,2 пг·мл<sup>-1</sup>. Інтерлейкін-10 у хворих на сепсис підвищувався у 1,28 рази і дорівнював 6,4 пг·мл<sup>-1</sup>, при важкому сепсисі отримали значення 26,3 пг·мл<sup>-1</sup>, що у 4,9 рази вище контрольної групи, а при септичному шоці його значення дорівнювало 24,6, що більше у 5,1 рази порівняно із показниками у осіб групи контролю.

3. У пацієнтів усіх досліджуваних груп зареєстровано підвищення С-реактивного білка щодо контрольних його значень: у групі з сепсисом – 171,3 мг·мл<sup>-1</sup>, у 77,8 разів більше ніж контрольна група, у групі з тяжким сепсисом – 282,0 мг·мл<sup>-1</sup>, а у групі з септичним шоком – 210,6 мг·мл<sup>-1</sup>, що у 95,7 разів вище контрольної групи. Спостерігали зростання показника

прокальцитоніну у пацієнтів усіх груп досліджень синхронно тяжкості захворювання.

4. Цифрові значення показників цитокінів та біомаркерів запалення можуть слугувати додатковим критерієм при оцінці тяжкості патологічного процесу (сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок) перитонеального генезу.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [154, 162, 164, 166].

## РОЗДІЛ 4

### ПОРУШЕННЯ КИСНЕВОГО БАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНИЙ СЕПСИС РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТЯЖКОСТІ

При дослідженні ефективності функціонування механізмів регулювання кисневого балансу у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок ми виявили його порушення на усіх рівнях: спроможності надходжень молекул кисню в артеріальну кров завдяки системі зовнішнього дихання; здатності гемоглобіну зв'язувати та віддавати молекули кисню; спроможності серцево-судинної системи транспортувати його до тканин; участі кисню у метаболічних процесах клітин організму.

Причому, залежність порушень кисневого балансу виявилася настільки детермінованою тяжкістю перебігу патологічного процесу, що, ймовірно, можна припустити наступне: власне порушення кисневого балансу й зумовлюють клінічну диференціацію перитонеального сепсису за ступенями його тяжкості.

#### 4.1 Кисневий баланс у хворих на перитонеальний сепсис

Для оцінювання ефективності функціонування початкових відділів системи забезпечення кисневого балансу (легенів та еритроцитів) ми вимірювали у хворих об'єм кисню, який міститься у 1 літрі артеріальної крові, та аналізували ступені його порушень.

Для цього досліджували об'єм циркулюючої крові та, зокрема, об'єм циркулюючих еритроцитів; рівень гемоглобіну, його ефективну спроможність, та ефективність системи зовнішнього дихання.

Установили наступні особливості (табл. 4.1).



Таблиця 4.1 – Надходження кисню та його вміст в артеріальній крові у хворих на перитонеальний сепсис ( $M \pm m$ )

Досліджуваний показник	У хворих на сепсис	Показник норми
Еритроцити $10^{12}/л^{-1}$	$4,2 \pm 0,04^{**}$	$4,50 \pm 0,03$
Ht, $л \cdot л^{-1}$	$0,48 \pm 0,01^{**}$	$0,42 \pm 0,02$
Hb, $г \cdot л^{-1}$	$118,4 \pm 2,5^*$	$125,0 \pm 2,4$
MetHb, %	$4,2 \pm 0,04^{**}$	$0,7 \pm 0,1$
Hb акт., $г \cdot л^{-1}$	$114,2 \pm 2,4^{**}$	$125,0 \pm 2,4$
$pO_2a$ , кПа	$12,8 \pm 0,2$	$12,0 \pm 0,3$
SaO <sub>2</sub> , %	$97,3 \pm 0,6$	$96,5 \pm 0,1$
CaO <sub>2</sub> , $мл \cdot л^{-1}$	$152,5 \pm 2,8^{**}$	$165,0 \pm 4,0$
КЄКр., $мл \cdot л^{-1}$	$164,0 \pm 3,9$	КЄКо., $170,0 \pm 3,8$
КЄКф., $мл \cdot л^{-1}$	$154,5 \pm 2,4^{**}$	$170,0 \pm 3,8$
СГГ, %	$10,3 \pm 0,6^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
СГГі, %	$5,8 \pm 0,8^{**}$	$1,0 \pm 0,0$
СГГа, %	$4,5 \pm 0,6^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
СЛГ, %	$2- 2,8 \pm 0,2^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
Примітка. * – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками норми.		

У хворих на перитонеальний сепсис спостерігається пониження (однак, недостовірне) кількості еритроцитів, а також об'єму циркулюючих еритроцитів та достовірне зниження об'єму циркулюючої плазми. Такі порушення спричинені переміщенням води із позаклітинного сектора організму до тканин, уражених патологічним процесом (внаслідок запалення очеревини). Даний феномен спричинює так звану відносну гіпогідратацію. Також у них виявляли абсолютну гіпогідратацію, зумовлену перспіраційними втратами води при гіпертермії, притаманній пацієнтам.

При дослідженні функції зовнішнього дихання у хворих виявляли задовільну (навіть дещо вищу понад норму) сатурацію артеріальної крові ( $\text{SaO}_2 = 97,3 \pm 0,6$ ) %. Ймовірно, це зумовлено зростанням частоти й глибини дихання при сепсисі внаслідок підвищеного метаболізму, як реакцією організму на запальний процес, який розвивається у черевній порожнині. Задовільна сатурація артеріальної крові свідчить про те, що у хворих механізми надходжень молекул кисню із альвеол у артеріальну кров не порушені. Підтвердженням цього може служити й напруженість кисню, розчиненого у плазмі крові ( $\text{pO}_2\text{a}$ ), яка не відрізнялася від норми.

Показники гемоглобіну у хворих, в порівнянні з нормою, виявилися дещо пониженими – до  $(118,4 \pm 2,5)$  г·л<sup>-1</sup>

Відповідно, розрахункова киснева ємність крові (КЄКр.) виявилася також нижчою від норми.

Однак фактична киснева ємність крові (КЄКф), виміряна у хворих, при цьому виявилася суттєво нижчою як від показників норми, так і порівняно з даними, отриманими способом розрахунку ( $p < 0,05$ ).

Пошук причини такого стану засвідчив наступне. У хворих на перитонеальний сепсис уже з самого початку розвитку патології виникає гемічна гіпоксія. Ступінь гемічної гіпоксії при сепсисі виявився  $(10,3 \pm 0,6)$  %. Ймовірною причиною такої гіпоксії може бути як пониження рівня гемоглобіну, так і його інактивація – утворення метгемоглобіну.

Ряд авторів [79] засвідчують той факт, що інтоксикаційний синдром сприяє перетворенню (окисненню) двохвалентного, активного заліза гемоглобіну, у трьохвалентну (неактивну) його форму. Причиною утворення метгемоглобіну в умовах сепсису вважають вивільнення надмірної кількості оксиду азоту (NO) при ураженнях судинного ендотелію. Тому зростання рівня метгемоглобіну, згідно з їхніми даними, можна використовувати у якості маркера сепсису [80].

При біохімічних дослідженнях ми виявили, що у хворих на сепсис рівень метгемоглобіну становить  $(4,2 \pm 0,3) \%$ . Отже, ця фракція гемоглобіну не має здатності приєднувати молекули кисню. Тоді функціонуючий гемоглобін (Нбакт.) на таку ж величину виявляється нижчим від показника загального гемоглобіну.

Пульсоксиметри, які на даний час широко використовують у відділеннях інтенсивної терапії, не спроможні «відрізнити» оксигемоглобін від інших, патологічних сполук гемоглобіну, які виникають під дією різних причин (метгемоглобіну, карбоксигемоглобіну тощо).

Також у хворих цифрове значення КЕКф. виявилось нижчим від КЕКр.

Диференціація рівня гемічної гіпоксії засвідчує, що  $(5,8 \pm 0,8) \%$  її спричинена інактивацією гемоглобіну внаслідок утворення метгемоглобіну, а  $(4,5 \pm 0,6) \%$  припадає на анемію.

У досліджуваних хворих вміст кисню в артеріальній крові ( $\text{CaO}_2$ ) виявився  $(152,5 \pm 2,8) \text{ мл} \cdot \text{л}^{-1}$ , що становить 92–93 % від норми. Оскільки такий результат можуть спричинити як гемічні причини, так і легеневі механізми недонадходження кисню в артеріальну кров, «вилучивши» варіанти гемічної гіпоксії, ми отримали ступінь легеневої гіпоксії (СГГ):  $(-2,8 \pm 0,2) \%$ .

Отриманий результат (цифровий вираз із від'ємним знаком) засвідчує, що на даному етапі патологічного процесу легеневої гіпоксії нема; навпаки, усі легеневі механізми «спрацьовують» у надмірному режимі для максимальної оксигенації артеріальної крові.

Клінічними проявами такої компенсації у хворих на сепсис виступають активація функції зовнішнього дихання: зростання його як частоти, так і глибини.

При аналізі показників гемодинаміки, виявлених у хворих на сепсис, (і які відображені у таблиці 4.2), звертає на себе увагу достовірне ( $p < 0,01$ )

підвищення частоти серцевих скорочень, у порівнянні з нормою. І це закономірно – адже тахікардія є одним із клінічних проявів сепсису, на основі яких виставляють діагноз.

Таблиця 4.2 – Транспортування кисню до тканин у хворих на перитонеальний сепсис (М ± m)

Досліджуваний показник	У хворих на сепсис	Показник норми
ЧСС, уд·хв. <sup>-1</sup>	94,3 ± 2,38**	68,0 ± 3,0
АТ сист, кПа	18,2 ± 0,2	17,9 ± 0,3
АТ діаст, кПа	12,3 ± 0,2	11,3 ± 0,2
АТ сер, кПа	14,3 ± 0,3	13,5 ± 0,2
ЦВТ, Па	433,25 ± 52,0**	850,0 ± 45,0
УО, мл	66,7 ± 0,5	70,0 ± 1,7
УІ, мл·м <sup>-2</sup>	39,2 ± 1,1	41,2 ± 1,4
ХОС, л·хв. <sup>-1</sup>	6,3 ± 0,2**	4,8 ± 0,1
СІ, л·хв. <sup>-1</sup> м <sup>-2</sup>	3,7 ± 0,12	2,80 ± 0,11
ЗПОС, кПа·с <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>	136,5 ± 6,2	130,0 ± 5,6
УОО <sub>2</sub> , мл	10,2 ± 0,5	11,6 ± 0,4
ХОО <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup>	960,8 ± 20,4**	788,8 ± 36,6
ЕВ, л·м <sup>-2</sup>	1,78 ± 0,07**	1,18 ± 0,03
ІТО <sub>2</sub> О, мл·хв. <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	456,9 ± 12,2	476,0 ± 16,8
ІТО <sub>2</sub> ф, мл·хв. <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	565,2 ± 14,0**	476,0 ± 16,8
ШКН, %	-23,9 ± 3,1**	0,0 ± 0,0
СЦГ, %	-31,4 ± 2,2**	0,0 ± 0,0
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з показниками норми.		

При цьому у хворих на початкових етапах захворювання виявили деяке зростання (однак недостовірне) артеріального тиску – систолічного, діастолічного та середнього. Отримані результати зумовлені підвищенням

серцевого викиду, зокрема, хвилинного об'єму серця. І знову ж таки, даний результат зумовлений в основному зростанням частоти серцевих скорочень, а не його ударного об'єму. Останній, як і ударний індекс, у хворих виявилися меншими від норми.

Такі результати засвідчують те, що при сепсисі серце працює з надмірним навантаженням; разом з тим, дуже неекономно, що з часом може призвести до декомпенсації серцевої діяльності.

Центральний венозний тиск у хворих на перитонеальний сепсис був пониженим, майже удвічі від фізіологічних його значень. Причиною цього, очевидно, є зменшення у пацієнтів об'єму циркулюючої крові при задовільному функціонуванні серцево-судинної системи.

Загальний периферичний опір судин (ЗПОС) виявився дещо (недостовірно) підвищеним.

Досліджуючи киснево-транспортну функцію крові, ми виявили, що при кожній систолі серце проштовхує у систему великого кола кровообігу ( $10,2 \pm 0,5$ ) мл кисню при нормі ( $11,6 \pm 0,4$ ) мл. При цьому за рахунок тахікардії та зростання хвилинного об'єму серця збільшується надходження кисню до тканин; протягом хвилини серце прокачує ( $960,8 \pm 20,4$ ) мл кисню, що достовірно ( $p < 0,01$ ) вище понад норму.

Індекс транспортування кисню фактичний (або, в англійській науковій літературі, доставка кисню,  $DO_2$ ) виявився достовірно вищим як від норми, так і понад оптимальні його показники ( $ITO_2O$ ).

При обчисленні інтегрального показника кисневої недостатності (ПКН) ми отримали цифрові дані із від'ємним знаком: ( $-23,9 \pm 3,1$ ) %. З урахуванням показників ступеня гемічної гіпоксії (із позитивним знаком), та легеневої гіпоксії – із знаком (-) – див. табл. 5.1, ступінь циркуляторної гіпоксії виявився ( $-31,4 \pm 2,2$ ) %.

Даний феномен є свідченням високої інтенсивності транспортування кисню до тканин організму при сепсисі. При цьому система гемодинаміки

працює у надмірному режимі (робота серця зростає понад 30 % від норми). Очевидно, причиною такого гіпердинамічного режиму системного кровотоку є як необхідність у доставці підвищених об'ємів кисню до тканин, так і компенсації гемічної гіпоксії, виявленої на попередньому етапу дослідження.

При дослідженні кінцевого етапу кисневого балансу – тканинного дихання – у хворих на перитонеальний сепсис виявляли насамперед його інтенсифікацію (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Особливості тканинного дихання у хворих на перитонеальний сепсис (М ± m)

Досліджуваний показник	У хворих на сепсис	Показник норми
СvO <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	99,0 ± 5,2**	119,0 ± 3,5
SwO <sub>2</sub> , %	63,5 ± 3,1**	70,0 ± 1,3
pO <sub>2</sub> v, кПа	5,1 ± 0,4	5,4 ± 0,2
Da-vO <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	53,5 ± 3,6*	46,0 ± 2,5
ХСПО <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup>	337,0 ± 11,6**	248,2 ± 10,5
ІСПО <sub>2</sub> , мл·хв <sup>-1</sup> м <sup>-2</sup>	198,3 ± 7,9**	146,0 ± 5,5
НХСПО <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup>	270,9 ± 12,6**	248,2 ± 8,5
ІТЕК	30,1 ± 1,8**	39,0 ± 2,7
ІТкД, %	124,0 ± 3,1**	100,0 ± 5,1
КУО <sub>2</sub> , %	35,1 ± 2,2**	27,7 ± 2,5
НОО, ккал	1915,6 ± 31,2**	1755,0 ± 25,2
ВВ, %	23,4 ± 1,4**	0,0 ± 10,0
ЕО, ккал	2363,9 ± 38,5**	1755,0 ± 25,2
Лактат, ммоль·л <sup>-1</sup>	1,06 ± 0,2**	0,56 ± 0,1
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з показниками норми.		

Провівши обчислення відсотку відхилень (ВВ) основного обміну від базового метаболізму – застосовуючи формули Ріда (ф. 2.19) – ми установили, що у хворих на сепсис суттєво зростала інтенсивність енергетичного обміну.

У порівнянні з даними їхнього базового метаболізму (НОО), розрахованими згідно з формулами Міффіна-Сан-Жеорана, таке зростання становило  $(23,4 \pm 1,4) \%$ .

Енергетичний обмін (ЕО) у досліджуваних хворих виявився підвищеним до  $(2363,9 \pm 38,5)$  ккал при нормі  $(1915,6 \pm 31,2)$  ккал. Інтенсивність тканинного дихання (ІТкД) при цьому у хворих зростала понад норму на  $24,0 \%$ .

Така інтенсифікація енергетичного обміну потребує значно більших затрат кисню, аніж для забезпечення його базового метаболізму. Це пояснює той факт, що і доставка кисню (відображена у табл. 4.1 та 4.2.), і його використання (див. табл. 4.3) були суттєво підвищеними.

Особливо показовим у цьому плані виявився коефіцієнт утилізації кисню ( $K_{UO_2}$ ): високі його цифри засвідчують те, що навіть при надмірній, порівняно з нормою, киснево-транспортній функції крові (ІПКН становить  $(\text{мінус } 23,9 \pm 3,1) \%$ ) (див. табл. 4.2) тканинне дихання все-таки порушується.

Підтвердженням цього феномену було зростання артеріо-венозної різниці за киснем ( $Da-vO_2$ ) та зареєстроване нами пониження усіх показників венозної крові: вмісту кисню ( $SvO_2$ ), його сатурації ( $SvO_2$ ), напруженості кисню ( $pO_2v$ ) у порівнянні з показниками, притаманними здоровим людям.

Біохімічні дослідження виявили у крові хворих на перитонеальний сепсис достовірне ( $p < 0,01$ ) підвищення рівня молочної кислоти та розвиток метаболічного ацидозу у стадії компенсації (див. розділ 3), що вказує на

початкові ознаки анаеробного типу дихання – маркера кисневої заборгованості тканин.

#### 4.2 Кисневий баланс у хворих на тяжкий сепсис перитонеального генезу

Згідно з класифікацією [2], тяжкий сепсис, на відміну від сепсису, характеризується, на фоні усіх клінічних та лабораторних проявів сепсису, виникненням та прогресуванням синдрому дисфункцій двох або більше життєво-важливих органів.

Враховуючи джерело перитонеального сепсису (локалізація запального процесу в черевній порожнині), у досліджуваних хворих, як правило, уже з самого початку захворювання спостерігаються порушення діяльності органів шлунково-кишкового тракту (синдром гастроінтестинальної дисфункції). Основними його проявами було значне зменшення або відсутність перистальтичних рухів кишечника та зростання внутрішньоперитонеального тиску (компартмент – синдром).

Згідно з нашими дослідженнями, дихальна система є однією із пріоритетних щодо отримувannya ушкоджень та виникнення дисфункцій при цій патології, внаслідок чого при її розладах можна розцінювати трансформацію сепсису у тяжкий сепсис.

При поглибленому дослідженні функціонального стану дихальної системи у хворих на тяжкий сепсис виявлено суттєві розлади як зовнішнього, так і внутрішнього дихання, що відображено у таблиці 4.4

Зокрема, на фоні високої частоти дихання ( $28,5 \pm 3,0$ ) за хв., показники напруженості ( $pO_2a$ ) та сатурації ( $SaO_2$ ) кисню в артеріальній крові були нижчими від критичних.

Відповідно із сучасними стандартами інтенсивної терапії, у хворих із настільки вираженою гіпоксемією виникає необхідність у протезуванні



зовнішнього дихання. Тому усім пацієнтам проводили штучну вентиляцію легенів (допоміжну або примусову).

Таблиця 4.4 – Надходження кисню та його вміст в артеріальній крові у хворих на тяжкий перитонеальний сепсис ( $M \pm m$ )

Досліджуваний показник	У хворих на тяжкий сепсис	Показник норми
Еритроцити, $10^{12} \cdot \text{л}^{-1}$	$3,9 \pm 0,06^{**}$	$4,50 \pm 0,03$
Hb, $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$	$111,3 \pm 2,9^{**}$	$125,0 \pm 2,4$
Ht, $\text{л} \cdot \text{л}^{-1}$	$0,49 \pm 0,04^{**}$	$0,42 \pm 0,02$
MetHb, %	$8,9 \pm 0,2^{**}$	$0,7 \pm 0,1$
Hb акт., $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$	$102,4 \pm 2,4^{**}$	$125,0 \pm 2,4$
$p\text{O}_2\text{a}$ , кПа	$8,6 \pm 0,3^{**}$	$12,0 \pm 0,3$
SaO <sub>2</sub> , %	$88,2 \pm 0,5^{**}$	$96,5 \pm 0,1$
CaO <sub>2</sub> , $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$125,8 \pm 5,2^{**}$	$165,0 \pm 4,0$
КЄКр., $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$154,3 \pm 5,6^{**}$	КЄКо., $170,0 \pm 3,8$
КЄКф., $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$142,2 \pm 4,5^{**}$	$170,0 \pm 3,8$
СГГ, %	$16,3 \pm 1,3^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
СГГ <sub>i</sub> , %	$7,9 \pm 0,9^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
СГГ <sub>a</sub> , %	$8,4 \pm 0,4^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
СЛГ, %	$7,8 \pm 0,7^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
Примітка. * – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками норми.		

Вміст кисню в артеріальній крові у хворих на тяжку форму сепсису достовірно ( $p < 0,01$ ) був нижчим як від норми, так і, особливо, від показників кисневої ємності крові: оптимальної, розрахункової та фактичної (див. табл. 4.4).

При біохімічних дослідженнях крові у пацієнтів ми виявили високу концентрацію метгемоглобіну ( $8,9 \pm 0,2$ ) %. Це свідчить, що залізо гемоглобіну із двохвалентної форми окислилось до трьохвалентної – неактивної, неспроможної асоціювати кисень.

Пониження кількості еритроцитів та концентрації гемоглобіну, а також його функціональної спроможності приєднувати кисень сприяли наростанню гемічної гіпоксії змішаного характеру. Установлено, що ступінь гемічної гіпоксії склав ( $16,3 \pm 1,3$ ) %; при цьому у ( $7,9 \pm 0,9$ ) % він був спричинений інактивацією гемоглобіну, а у ( $8,4 \pm 0,4$ ) % – анемією.

Свою долю порушень механізму недостатнього надходження кисню до артеріальної крові спричинювала й легенева гіпоксія. Згідно з даними літератури [168], у хворих на тяжкий сепсис у судинах малого кола кровообігу розвивається та прогресує феномен шунтування крові (справа наліво), при якому частина венозної крові не оксигенується, а надходить в артеріальне русло, спричинюючи гіпоксичну гіпоксію.

У хворих на тяжкий сепсис ступінь легеневої гіпоксії виявився ( $7,8 \pm 0,7$ ) %.

Ось таку артеріальну кров, у якій виявляється суттєво пониженим від норми вміст кисню внаслідок анемії та функціональної неспроможності гемоглобіну і легенів, серцево-судинна система транспортує до органів і тканин організму.

Особливості системної гемодинаміки та об'ємних показників транспортування кисню до тканин у хворих на тяжкий сепсис відображені у таблиці 4.5.

У хворих на тяжкий сепсис виявили статистично достовірне зростання частоти серцевих скорочень та пониження діастолічного артеріального тиску, у порівнянні з нормою. Незначне пониження систолічного та середнього артеріального тисків корелювало із об'ємом серцевого викиду (дані

недостовірні): ударний об'єм серця та його ударний індекс суттєво не відрізнялися від норми.

Таблиця 4.5 – Транспортування кисню до тканин у хворих на тяжкий перитонеальний сепсис ( $M \pm m$ )

Досліджуваний показник	У хворих на тяжкий сепсис	Показник норми
ЧСС, уд·хв. <sup>-1</sup>	98,5 ± 5,5**	68,0 ± 3,0
АТ сист, кПа	17,1 ± 0,4	17,9 ± 0,3
АТ діаст, кПа	9,8 ± 0,2**	11,3 ± 0,2
АТ сер, кПа	12,2 ± 0,4*	13,5 ± 0,2
ЦВТ, Па	312,9 ± 76,0**	850,0 ± 45,0
УО, мл	76,3 ± 2,8	70,0 ± 2,7
УІ, мл·м <sup>-2</sup>	44,9 ± 1,3	41,2 ± 1,4
ХОС, л·хв. <sup>-1</sup>	7,6 ± 0,1**	4,8 ± 0,1
СІ, л·хв. <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	4,4 ± 0,07**	2,80 ± 0,11
ЗПОС, кПа·с <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>	96,5 ± 8,7**	130,0 ± 5,6
УОО <sub>2</sub> , мл	9,6 ± 0,3**	11,6 ± 0,4
ХООО <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup>	945,46 ± 50,1**	788,8 ± 36,6
ЕВ, л·м <sup>-2</sup>	2,15 ± 0,11**	1,18 ± 0,03
ІТО <sub>2</sub> о, мл·хв. <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	457,0 ± 12,4	476,0 ± 16,8
ІТО <sub>2</sub> ф., мл·хв. <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	554,9 ± 14,1**	476,0 ± 16,8
ІПКН, %	-21,4 ± 1,8**	0,0 ± 0,0
СЦГ, %	-45,5 ± 1,9**	0,0 ± 0,0
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з показниками норми.		

Зростання хвилинного об'єму серця та його серцевого індексу на понад третину від норми зумовлено виключно підвищенням частоти серцевих скорочень. При такому зростанні серцевого індексу об'єм кисню, який серце транспортує до тканин (ІТО<sub>2</sub>ф) становить (554,9 ± 14,1) мл·хв.<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>,

що суттєво вище об'ємів кисню, який серце проштовхує у велике коло кровообігу при оптимальних параметрах гемодинаміки в умовах основного обміну.

При аналізі таблиці 4.5 привертає увагу також суттєве пониження центрального венозного тиску (майже утричі від норми) та загального периферичного судинного опору: до  $(96,5 \pm 8,7)$  кПа·с<sup>-1</sup>·л<sup>-1</sup> при нормі  $(130,0 \pm 5,6)$  кПа·с<sup>-1</sup>·л<sup>-1</sup>. Такі особливості системних показників центральної гемодинаміки у хворих на тяжкий сепсис свідчать про перерозподіл циркулюючої крові у судини мікроциркуляції внаслідок пониження їхнього тону та депонування тут крові (так звана фаза дистрибуції) на фоні підвищеної понад норму роботи серця.

Інтегральний показник кисневої недостатності (або фактичне транспортування кисню до тканин у порівнянні з оптимальним) виявився, як і у хворих на сепсис, також із від'ємним знаком:  $(-21,4 \pm 1,8)$  % – тобто, до тканин транспортується кисню на понад 20 % більше, ніж це необхідно (очевидно, для забезпечення підвищеного тканинного метаболізму). При цьому ступінь циркуляторної гіпоксії (СЦГ) виявився  $(-45,5 \pm 1,9)$  %. Це свідчить про те, що серцево-судинна система працює у значно більш високому у порівнянні з нормою режимі для того, щоб: а) забезпечити підвищений тканинний метаболізм, б) компенсувати гемічну (внаслідок СГГі та СГГі) та легеневу (СГЛ) гіпоксії (див. табл. 4.4).

При дослідженні тканинного дихання у хворих на тяжкий сепсис виявлено наступні особливості (табл. 4.6). Енергетичний обмін у них на  $(6,9 \pm 0,1)$  % перевищував показники належного основного обміну. Для порівняння: у хворих на сепсис ВВ становив  $(23,4 \pm 1,4)$  % (табл. 5.3). Це засвідчує той факт, що по мірі наростання тяжкості патології інтенсивність тканинного дихання (ІТкД) у хворих знижується, однак залишаючись усе ще на  $(13,5 \pm 3,6)$  % вищою понад рівень базового метаболізму.

Таблиця 4.6 – Особливості тканинного дихання у хворих на тяжкий перитонеальний сепсис ( $M \pm m$ )

Досліджуваний показник	У хворих на тяжкий сепсис	Показник норми
СvO <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	86,9 ± 5,4**	119,0 ± 3,5
SvO <sub>2</sub> , %	59,8 ± 3,5**	70,0 ± 1,3
pO <sub>2в</sub> , кПа	3,6 ± 0,5**	5,4 ± 0,2
Da-vo <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	38,9 ± 2,2**	46,0 ± 2,5
XcпO <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup>	295,2 ± 23,6**	248,2 ± 10,5
IcпO <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup> м <sup>-2</sup>	173,8 ± 9,4**	146,0 ± 5,5
HxcпO <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup>	287,1 ± 7,0**	248,2 ± 8,5
ITEK	18,2 ± 1,3**	39,0 ± 2,7
ITкД, %	102,8 ± 3,6**	100,0 ± 5,1
KyO <sub>2</sub> , %	31,3 ± 2,4**	27,7 ± 2,5
HOO, ккал	1953,6 ± 42,0**	1755,0 ± 25,2
BB, %	6,9 ± 0,5**	0,0 ± 10,0
EO, ккал	2087,8 ± 31,6**	1755,0 ± 25,2
Лактат, ммоль·л <sup>-1</sup>	1,9 ± 0,2**	0,56 ± 0,1
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з показниками норми.		

Хвилинне споживання кисню (XcпO<sub>2</sub>) та його індекс (IcпO<sub>2</sub>) виявились з високою достовірністю (p < 0,01) вищими понад норму, однак суттєво не відрізняючись від показників, отриманих у хворих на сепсис (див. табл. 4.3).

При цьому екстракція кисню із артеріальної крові різко понижувалась: її індекс порівняно з нормою (39,0 ± 2,7) становив 19,9 ± 1,3.

Не зважаючи на високо достовірні показники зростання інтенсивності тканинного дихання (ITкД та KyO<sub>2</sub>) (див. табл. 4.6), даний стан можна розцінювати, як прогресування кисневої заборгованості тканин внаслідок

порушення механізмів аеробного та зростання питомої долі анаеробного типу дихання. Метаболічним критерієм такого твердження є рівень молочної кислоти, який у досліджуваних хворих зростав до  $(1,9 \pm 0,2)$  ммоль·л<sup>-1</sup>, та розвиток у хворих метаболічного ацидозу різного ступеня компенсації.

Також виявлено, що у пацієнтів, у порівнянні з хворими на сепсис, понижувалась артеріо-венозна різниця за киснем. Причиною неадекватності тканинного дихання, найімовірніше, є ендogenousні токсини, які блокують процеси аеробного метаболізму.

Однак і при таких показниках гіпоергозу у хворих виявляли достовірне пониження вмісту кисню, його сатурації та напруженості газу у змішаній венозній крові (див. табл. 4.6)

Таким чином, у хворих на тяжкий сепсис на фоні підвищеного тканинного метаболізму спостерігаються порушення як спроможності його забезпечування легеневою, гемічною та серцево-судинною системами (гіпоксії змішаного характеру), так і безпосередньо аеробного типу дихання тканин організму.

#### 4.3 Кисневий баланс у хворих на септичний шок перитонеального генезу

Септичний шок, який розвивається у хворих на перитонеальний сепсис, клінічно проявляється, насамперед, неадекватними показниками системної гемодинаміки. Він відноситься до категорії дистрибутивних шоків [169] та характеризується різким порушенням тону артеріол та децентралізацією крові з переміщенням її в систему мікроциркуляції.

З позиції поліорганної дисфункції організму серцево-судинна система при септичному шоці є наступною із життєво-важливих систем, яка зазнає ушкоджень у хворих на тяжкий сепсис, кардинально переводячи організм на критичний рівень життєдіяльності, який може закінчитися смертю.

У хворих на дистрибутивний шок, спричинений перитонеальним сепсисом, ми виявили наступні поломки механізмів надходження кисню у кров та сполучення його із гемоглобіном (табл. 4.7).

Таблиця 4.7 – Надходження кисню та його вміст в артеріальній крові у хворих на септичний шок перитонеального генезу ( $M \pm m$ )

Досліджуваний показник	У хворих на септичний шок	Показник норми
Еритроцити, $10^{12} \cdot \text{л}^{-1}$	$2,75 \pm 0,08^{**}$	$4,50 \pm 0,03$
Hb, $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$	$87,1 \pm 4,4^{**}$	$125,0 \pm 2,4$
Ht, $\text{л} \cdot \text{л}^{-1}$	$0,38 \pm 0,05^{**}$	$0,42 \pm 0,02$
MetHb, %	$11,9 \pm 0,5^{**}$	$0,7 \pm 0,1$
Hb акт., $\text{г} \cdot \text{л}^{-1}$	$75,2 \pm 0,9^{**}$	$125,0 \pm 2,4$
$p\text{O}_2\text{a}$ , кПа	$7,40 \pm 0,5^{**}$	$12,0 \pm 0,3$
SaO <sub>2</sub> , %	$87,4 \pm 0,4^{**}$	$96,5 \pm 0,1$
CaO <sub>2</sub> , $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$92,4 \pm 3,9^{**}$	$165,0 \pm 4,0$
КЄКр., $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$121,5 \pm 3,1^{**}$	КЄКо., $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$ $170,0 \pm 3,8$
КЄКф., $\text{мл} \cdot \text{л}^{-1}$	$105,3 \pm 3,1^{**}$	$170,0 \pm 3,8$
СГГ, %	$61,4 \pm 2,2^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
СГГі, %	$13,4 \pm 1,8^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
СГГа, %	$48,1 \pm 0,2^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
СЛГ, %	$8,6 \pm 0,3^{**}$	$0,0 \pm 0,0$
Примітка. * – $p < 0,05$ ; ** – $p < 0,01$ порівняно з показниками норми.		

При проведенні рутинних досліджень напруженості кисню в артеріальній крові та його сатурації у пацієнтів виявляли показники критичних рівнів гіпоксемії, що спонукало проводити їм штучну вентиляцію легенів киснево-повітряною сумішшю.

Однак при застосуванні таких лікувальних заходів у хворих так і не вдавалось суттєво – до норми – підвищувати вміст кисню в артеріальній крові.

Внаслідок дефіциту об'єму циркулюючих еритроцитів, у хворих виявляли достовірне ( $p < 0,01$ ) пониження гемоглобіну, а також кисневої ємності крові та вмісту кисню в артеріальній крові.

При цьому виявилось, що значна частина гемоглобіну ( $11,9 \pm 0,5$ ) % містить залізо у трьохвалентній, неактивній формі (метгемоглобін).

Установили, що ступінь гемічної гіпоксії становить ( $61,4 \pm 2,2$ ) %; при цьому питома доля гіпоксії, зумовлена утворенням патологічних сполук (метгемоглобіну) складає ( $13,4 \pm 1,8$ ) %. Гіпоксія, спричинена недостатністю функціонуючого гемоглобіну внаслідок анемії, становить ( $48,1 \pm 0,2$ ) %.

На легеневий механізм недостатньої артеріалізації крові (СЛГ) у хворих припадає ( $8,6 \pm 0,3$ ) %.

Така диференціація гіпоксій у хворих дозволяє виявити скритий їхній дефіцит і причину виникнення, а при проведенні інтенсивної терапії вишукувати прицільні резерви для збільшення спроможності оксигенувати артеріальну кров.

Нестабільність параметрів гемодинаміки – їхнє пониження – найхарактерніші клінічні ознаки, притаманні хворим даної групи (табл. 4.8).

У хворих на септичний шок ми відмічали виражену тахікардію та достовірне пониження артеріального тиску: систолічного, діастолічного, пульсового та середнього.

Центральний венозний тиск зазвичай у них був нульовим, а у ряді випадків навіть від'ємним. Причини такого стану полягали як у дефіциті об'єму циркулюючої крові (див. табл. 4.7), так і значному пониженні загального периферичного судинного опору (ЗПОС) з перерозподілом крові в систему мікроциркуляції та, відповідно, пониженням венозного звороту її до серця.



Таблиця 4.8 – Транспортування кисню до тканин у хворих на септичний шок перитонеального генезу ( $M \pm m$ )

Досліджуваний показник	У хворих на септичний шок	Показник норми
ЧСС, уд·хв. <sup>-1</sup>	101,8 ± 6,6**	68,0 ± 3,0
АТ сист, кПа	12,0 ± 0,3**	17,9 ± 0,3
АТ діаст, кПа	6,4 ± 0,3**	11,3 ± 0,2
АТ сер, кПа	8,26 ± 0,4**	13,5 ± 0,2
ЦВТ, Па	<0,0 ± 18,0**	850,0 ± 45,0
УО, мл	50,0 ± 2,2**	70,0 ± 2,7
УІ, мл·м <sup>-2</sup>	29,4 ± 1,9**	41,2 ± 1,4
ХОС, л·хв. <sup>-1</sup>	5,1 ± 0,2	4,8 ± 0,1
СІ, л·хв. <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	2,9 ± 0,1	2,80 ± 0,1
ЗПОС, кПа·с <sup>-1</sup> ·л <sup>-1</sup>	97,4 ± 10,7**	130,0 ± 5,6
УОО <sub>2</sub> , мл	4,62 ± 0,3**	11,6 ± 0,4
ХОО <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup>	471,3 ± 69,3**	788,8 ± 36,6
ЕВ, л·м <sup>-2</sup>	1,10 ± 0,04	1,18 ± 0,03
ІТО <sub>2</sub> О, мл·хв. <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	456,7 ± 12,5	476,0 ± 16,8
ІТО <sub>2</sub> ф., мл·хв. <sup>-1</sup> ·м <sup>-2</sup>	307,9 ± 47,2**	476,0 ± 16,8
ШКН, %	32,5 ± 11,1**	0,0 ± 0,0
СЦГ, %	-37,5 ± 7,9**	0,0 ± 0,0
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 у порівнянні з показниками норми		

При таких особливостях ударний об'єм серця і серцевий індекс виявлялися нижчими від норми ( $p < 0,01$ ). І тільки виключно за рахунок тахікардії показники хвилинного об'єму серця та серцевого індексу у хворих підтримувалися в межах критично допустимих.

Індекс транспортування кисню фактичний (ІТО<sub>2</sub>ф.), або доставка кисню (DO<sub>2</sub>) виявився суттєво (або майже на 150 мл·хв.<sup>-1</sup>·м<sup>-2</sup>) нижчим від

оптимального (ІТО<sub>2</sub>o). Тому, на відміну від результатів, отриманих у хворих на сепсис і тяжкий сепсис, інтегральний показник кисневої недостатності (ШКН) у хворих на септичний шок виявився із знаком «+»: (32,5 ± 11,1) %.

Однак і для досягнення таких результатів серцево-судинна система у хворих спрацьовувала понад норму: СЦГ становив (-37,5 ± 7,9) %, що клінічно проявлялося гіпердинамічним режимом кровообігу [170].

Особливості тканинного дихання у пацієнтів при септичному шоці відображені у таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 – Тканинне дихання у хворих на септичний шок перитонеального генезу (М ± m)

Досліджуваний показник	У хворих на септичний шок	Показник норми
СВО <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	43,8 ± 9,7**	119,0 ± 3,5
SVO <sub>2</sub> , %	41,5 ± 4,9**	70,0 ± 1,3
pO <sub>2в</sub> , кПа	2,9 ± 0,1**	5,4 ± 0,2
Da-VO <sub>2</sub> , мл·л <sup>-1</sup>	48,6 ± 2,3**	46,0 ± 2,5
ХСПО <sub>2</sub> , мл·хв. <sup>-1</sup>	248,2 ± 29,5	248,2 ± 10,5
ІСПО <sub>2</sub> , мл·хв <sup>-1</sup> м <sup>-2</sup>	146,8 ± 3,9	146,0 ± 5,5
НХСПО <sub>2</sub> , мл·хв <sup>-1</sup>	276,0 ± 9,8**	248,2 ± 8,5
ІТЕК	44,2 ± 1,3	39,0 ± 2,7
ІТкД, %	89,9 ± 4,2	100,0 ± 5,1
КУО <sub>2</sub> , %	47,7 ± 3,8**	27,7 ± 2,5
НОО, ккал	1952,5 ± 10,8**	1755,0 ± 25,2
ВВ, %	7,4 ± 0,2*	0,0 ± 10,0
ЕО, ккал	2097,2 ± 12,2**	1755,0 ± 25,2
Лактат, ммоль·л <sup>-1</sup>	2,7 ± 0,2**	0,56 ± 0,1
Примітка. * – p < 0,05; ** – p < 0,01 порівняно з показниками норми.		

Виявлено, що у міру прогресування патологічного процесу у хворих на перитонеальний сепсис інтенсивність тканинного дихання (ІТкД) знижується. Для порівняння: ІТкД при сепсисі становить  $(124,0 \pm 3,1) \%$ , при тяжкому сепсисі –  $(102,8 \pm 3,6) \%$ , а при септичному шоці – усього  $(89,9 \pm 4,2) \%$ . Це свідчить про те, що при септичному шоці відбувається суттєве зменшення хвилинного споживання кисню тканинами організму у порівнянні з належним.

Разом з тим, енергетичний обмін у хворих на септичний шок виявився вищим понад їхній базовий метаболізм на  $(7,4 \pm 0,2) \%$ . Для порівняння: у хворих на сепсис він вищий на  $(23,4 \pm 1,4) \%$ , а при тяжкому сепсисі – на  $(6,9 \pm 0,5) \%$ . Хоча для його забезпечення й підвищується екстракція кисню з артеріальної крові (ІТЕК виявився вищим від норми), вочевидь, цього виявляється недостатньо.

Артеріо-венозна різниця за киснем у хворих на септичний шок достовірно ( $p < 0,01$ ) знижувалася. Зростання при цьому коефіцієнта утилізації кисню ( $K_{VO_2}$ ), майже вдвічі, зумовлено, насамперед, зниженням об'ємів кисню, які транспортуються до тканин (див. табл.4.9). Цей механізм, з однієї сторони, лімітує інтенсивність тканинного дихання, а з іншої засвідчує те, що відбувається блокування тканинного дихання ендотоксинами й продуктами метаболізму, які генеруються при септичному шоці.

Дуже інформаційними виявилися показники, які ми отримували при дослідженні венозної крові. Вміст кисню, його сатурація й напруженість кисню у венозній крові виявлялися достовірно нижчими від норми. Така венозна гіпоксемія свідчить про максимально можливу екстракцію кисню із артеріальної крові для забезпечення тканинного метаболізму при пониженій спроможності серцево-судинної системи доставити його до клітин при дистрибутивному шоці. В організмі хворих пригнічуються процеси окисного фосфорилування та зростає питома доля анаеробного дихання.

Такий стан метаболізму, при якому понижується інтенсивність тканинного дихання внаслідок недостатнього надходження кисню до тканин, описала у своїх наукових працях А.Колчинська [171], ввівши для цього термін «вторинна тканинна гіпоксія» [172].

Рівень молочної кислоти у хворих на септичний шок перитонеального генезу на момент діагностики патології становив  $(2,7 \pm 0,2)$  ммоль·л<sup>-1</sup>. Дослідження КОС засвідчувало про розвиток при цьому метаболічного ацидозу, зазвичай суб – та декомпенсованого.

Така висока киснева заборгованість тканин у хворих на септичний шок, не коригований протягом найближчих годин, сприяє лавиноподібному поширенню органної дисфункції та недостатності: серцево-судинної і центральної нервової системи, легенів, нирок, печінки, шлунково-кишкового тракту тощо; дисбалансу імунної, нейро-ендокринної, гомеостаз- і гемостаззабезпечуючих та інших систем організму та безпосередньо загрожує їхньому життю.

#### 4.4 Клінічна інтерпретація отриманих результатів порушень кисневого балансу у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок перитонеального генезу

Кисневий баланс – динамічна система забезпечення стабільності клітинного дихання організму залученням та оптимізацією функціонування життєво-важливих спеціалізованих систем (зовнішнього дихання; транспортування кисню до артеріальної крові; об'єму циркулюючої крові; з'єднання кисню з гемоглобіном та дисоціації оксигемоглобіну; серцево-судинної системи: макро- і мікроциркуляції; участі кисню у метаболічних процесах).

Результати, отримані нами при проведенні клінічної частини дослідження у хворих на перитонеальний сепсис різного ступеня тяжкості, є

своєрідним «зрізом» патернів кисневого балансу на момент постановки діагнозу: сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок. Зрозуміло, що у будь-який момент протікання патологічного процесу ці результати будуть змінюватися: на них впливають особливості перебігу факторів патогенезу та компенсаторних реакцій організму, а також елементів інтенсивної терапії, направленої на оптимізацію шляхів надходження молекул кисню в артеріальну кров, сполучення його з гемоглобіном, транспортування до тканин та включення його у метаболічні процеси.

Тому виявлення слабких ланок порушень кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис має важливе значення для оптимізації прицільної патогенетично спрямованої інтенсивної терапії.

При дослідженні кисневого балансу у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок перитонеального генезу, установили наступне:

1. У хворих на перитонеальний сепсис різного ступеня тяжкості відбуваються порушення кисневого балансу на етапах надходження кисню в організм, сполучення його з гемоглобіном, транспортування до тканин та включення у метаболічні процеси клітин.

2. Перитонеальний сепсис характеризується гемічною гіпоксією ( $10,3 \pm 0,6$ ) %, зумовленою як інактивацією гемоглобіну – перетворенням його двохвалентної форми у трьохвалентну ( $5,8 \pm 0,8$ ) %, так і анемією ( $4,5 \pm 0,6$ ) %. Компенсаторні особливості легенів: СЛГ (мінус  $2,8 \pm 0,2$ ) % та серцево-судинної системи: СЦГ (мінус  $31,4 \pm 2,2$ ) % сприяють надходженню до тканин організму високих об'ємів кисню: ПКН (мінус  $23,9 \pm 3,1$ ) % для забезпечення енергетичного обміну, підвищеного понад базовий метаболізм, на ( $23,4 \pm 1,4$ ) %.

3. Провідною ознакою тяжкого сепсису є недостатність функції зовнішнього дихання: СЛГ ( $7,8 \pm 0,7$ ) %, що потребує обов'язкової респіраторної підтримки хворим. Для цієї патології характерно зростання ступеня гемічної гіпоксії до ( $16,3 \pm 1,3$ ) % внаслідок утворення

метгемоглобіну: СГГі становить  $(7,9 \pm 0,9)$  % та анемії: СГГа  $(8,4 \pm 0,4)$  %. За рахунок інтенсифікації роботи серцево-судинної системи, що проявляється СЦГ (мінус  $45,5 \pm 1,9$ ) %, вищезначені гіпоксії компенсуються; інтегральний показник кисневої недостатності становить (мінус  $21,4 \pm 1,8$ ) %. Інтенсивність енергетичного обміну у хворих підвищена понад базовий метаболізм усього на  $(6,9 \pm 0,5)$  % внаслідок часткового блокування токсинами аеробного дихання, що підтверджується пониженням артеріо-венозної різниці за киснем та наростанням рівня молочної кислоти до  $(1,9 \pm 0,2)$  ммоль·л<sup>-1</sup>.

4. У хворих на септичний шок перитонеального генезу домінує серцево-судинна недостатність з клінічними проявами гіпотензії внаслідок різкого падіння загального периферичного судинного опору до  $(97,4 \pm 10,7)$  кПа·с<sup>-1</sup>·л<sup>-1</sup>. На фоні гемічної гіпоксії  $(61,4 \pm 2,2)$  %, зумовленої інактивацією гемоглобіну: СГГі  $(13,4 \pm 1,8)$  % і анемією: СГГа  $(48,1 \pm 0,2)$  % та легеневої гіпоксії: СЛГ  $(8,6 \pm 0,3)$  %, активація серцево-судинної системи: СЦГ (мінус  $37,5 \pm 7,9$ ) % неспроможна забезпечити транспортування до тканин об'ємів кисню, необхідних для підтримування високого енергетичного обміну. ІПКН становить  $(32,5 \pm 11,1)$  %. На фоні венозної гіпоксемії:  $p_{O_2v}$   $(2,9 \pm 0,1)$  кПа розвивається вторинна тканинна гіпоксія та киснева заборгованість тканин із підвищенням питомої долі анаеробного дихання та накопиченням молочної кислоти до  $(2,7 \pm 0,2)$  ммоль·л<sup>-1</sup>, що є передумовою подальшого поширення органної недостатності.

Рекомендації, які випливають із результатів проведених досліджень:

1) при оцінюванні функції зовнішнього дихання орієнтація його ефективності тільки за результатами фізикальних досліджень, функціональних дихальних проб та сатурації артеріальної крові буде не зовсім правильною, оскільки не враховує адекватність об'ємів кисню, які надходять у артеріальну кров, метаболічним запитам організму;

2) оцінка кисневої ємності крові за самим лише показником рівня гемоглобіну та сатурацією артеріальної крові не враховує ефективності функціонування цього гемоглобіну; у хворих на сепсис слід обов'язково визначати рівень окисленого, трьохвалентного заліза (метгемоглобіну). Відповідно, при виставленні показань для проведення трансфузійної терапії хворим слід орієнтуватися не лише на показник рівня їхнього гемоглобіну, а і його функціональну активність;

3) оцінювання ефективності функціонування серцево-судинної системи у хворих на сепсис тільки за рівнями артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, центрального венозного тиску та серцевого викиду дасть не зовсім правильний результат, якщо не враховувати інтенсивність тканинного метаболізму. У деяких випадках високий артеріальний тиск є компенсаторною реакцією організму та зумовлений підвищенням серцевого викиду для забезпечення надходження до тканин більших об'ємів кисню.

Для оптимізації забезпечення тканинного метаболізму можна:

а) збільшити доставку кисню (наступними способами: трансфузією повноцінних у функціональному відношенні еритроцитів; оптимізацією оксигенотерапії, штучної вентиляції легенів; покращенням системного кровообігу та мікроциркуляції);

б) зменшити потребу тканин у кисні (пониженням температури тіла, введенням наркотичних та ненаркотичних анальгетиків, переведенням хворого у стан нейроплегії або наркотичного сну);

в) оптимізувати використання кисню тканинами (застосуванням антигіпоксантів). В іншому випадку така гіпердинамічна реакція організму може призвести до декомпенсації серцево-судинної системи, а рутинне застосування симпатоміметиків для стабілізації артеріального тиску буде тільки сприяти такій декомпенсації;

4) диференціація інтенсивної терапії у хворих на септичний шок для вирівнювання низьких показників гемодинаміки повинна базуватися на

результатах вимірювань загального периферичного опору судин: при його підвищенні для стабілізації гемодинаміки застосовувати інфузійно-трансфузійну терапію, і лише при його пониженні до критичних значень – використовувати симпатоміметичні засоби;

5) для повсякденного застосування методики досліджень кисневого балансу та виявлення ушкоджених його ланок безпосередньо біля ліжка хворого доцільно розробити відповідну комп'ютерну програму;

6) інтенсивна терапія хворих на сепсис, тяжкий сепсис і септичний шок повинна бути динамічною, а її тактика базуватись на результатах досліджень особливостей порушень кисневого балансу на момент діагностики.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [80, 172].



**РОЗДІЛ 5**  
**МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО СЕПСИСУ**  
**В ЕКСПЕРИМЕНТІ ТА ЙОГО ЛІКУВАННЯ**  
**АНАЛОГОМ АНТИРЕТИКУЛЯРНОЇ ЦИТОТОКСИЧНОЇ**  
**СИРОВАТКИ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ**

5.1 Особливості перебігу перитонеального сепсису у тварин

Перитонеальний сепсис у 25 % випадків ускладнюється розвитком поліорганної недостатності [173], яка проявляється структурними пошкодженнями органів і тканин та може завершитися смертю [174, 175]. Не дивлячись на застосування широкого асортименту методів інтенсивної терапії та антибіотикотерапії, летальність при тяжких формах сепсису становить 50,8 % [176].

Тому пошук нових шляхів лікування сепсису є дуже актуальним. Однак, якщо звернутись до історії розвитку медицини, звертає на себе увагу наступне. Ще до епохи застосування антибіотиків, у 1924 році наш видатний співвітчизник О.О. Богомолець розробив сироватку (екстракт із органів, які відповідають за імунну відповідь у великої рогатої худоби), назвавши її антиретикулярною цитотоксичною сироваткою (АЦС) [177, 178]. Як в експерименті так і при клінічному застосуванні ця сироватка показала виражену лікувальну дію при різних патологічних станах і, зокрема, при сепсисі. З часом використання сироватки Богомольця з різних причин втратило свою актуальність [179, 180, 181].

Ми вирішили в експерименті на гризунах перевірити ефективність застосування сироватки – аналога АЦС О. О. Богомольця – при лікуванні перитонеального сепсису.

Однак, на відміну від сироватки О. О. Богомольця, яку виготовляли із селезінки та лімфатичних вузлів тварин, інтенсивність метаболізму, у яких є

співвимірною із метаболізмом людей, ми вирішили використати тварин із різним рівнем інтенсивності метаболізму.

У нашому дослідженні ми змодельовали в експерименті перитонеальний сепсис. Використали 22 білих мишей масою тіла ( $30,5 \pm 3,0$ ) г та 26 мурчаків масою тіла ( $950,4 \pm 5,0$ ) г, які отримували звичайний раціон харчування на базі віварію Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського [181].

Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались правил гуманного відношення до експериментальних тварин та Міжнародних вимог про гуманне поводження з тваринами згідно з «Європейською конвенцією захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою» [182,183].

На першому етапі експерименту ми моделювали каловий перитоніт у мишей [182,183]. Для цього їм у черевну порожнину вводили від 0,05 мл до 1 мл 10 % розчину профільтрованої калової суспензії мурчаків. Суспензію отримували шляхом змішування калу тварин та розчину натрію хлориду, центрифугування і подвійного її відфільтровування через подвійний шар марлі. Цю суспензію вводили мишам в черевну порожнину пункційним способом [184].

Контрольну групу становили 6 білих мишей.

На 6-й годині після введення калової суспензії миші ставали апатичні, малорухливі, шукали джерело води. Температура тіла у них зростала до ( $43,8 \pm 2,4$ ) °C при нормі 30-40 °C [185,186]; понижувалась частота дихання. Реакція на зовнішні подразники була загальмованою, тварини займали бокове положення та, починаючи з 6-ї години, тварини починали гинути.

Установили рівень токсичної дози, при якій розвивався перитоніт та гинули 50 % мишей: 0,17 мл 10 % розчину калової суспензії. У

подальшому мишам вводили розчин калової суспензії у дозі  $2LD_{50}$ , тобто 0,35 мл [187].

Таку подвійну дозу ( $2 LD_{50}$ ) суспензії мурчаків вводили мишам у черевну порожнину, таперед самою загибеллю тварин під тіопенталовим наркозом їм проводили летальне кровопускання і забирали селезінку. Спостерігали виражене запалення перитонеальної очеревини та збільшену (у понад 2 рази) селезінку в мишей зі змодельованим у них перитонітом, порівняно з інтактними тваринами (рис. 5.1).

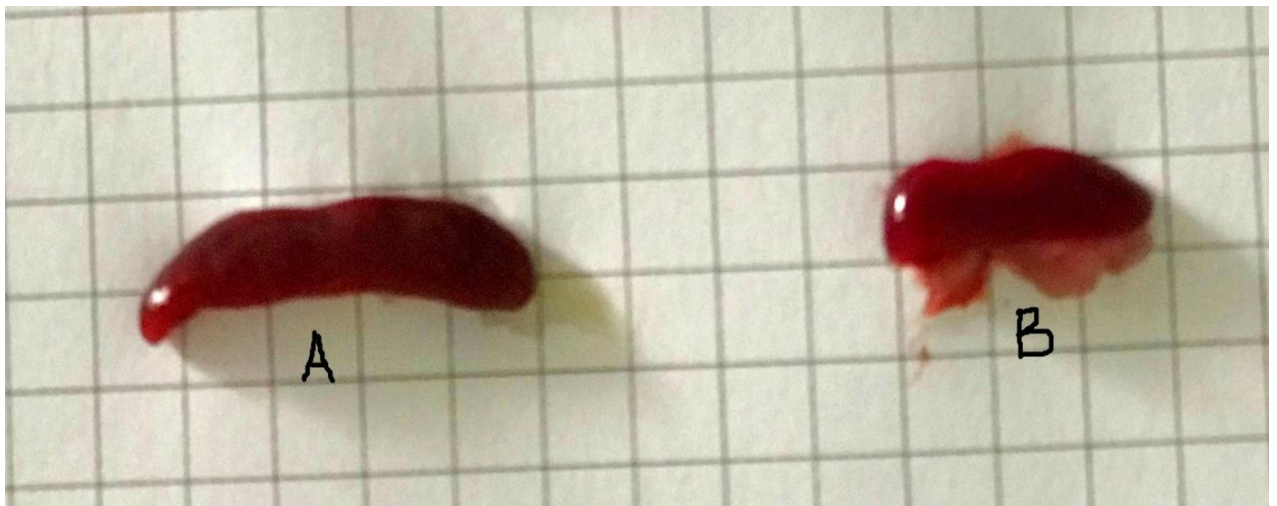


Рисунок 5.1 – Загальний вигляд селезінки мишей зі змодельованим у них перитонітом (а) у порівнянні з селезінкою інтактних тварин (б)

Виявляли значне збільшення органу та її маси у мишей зі змодельованим перитонітом. Селезінку подрібнювали способом розтирання у ступці; добавляли 5 мл дистильованої води, центрифугували та екстрагували рідку частину.

На другому етапі експерименту моделювали каловий перитоніт у мурчаків [187].

Для цього їм у черевну порожнину вводили по 3 мл 10 % профільтрованої калової суспензії, отриманої при змішуванні калу 2–3

інтактних тварин з ізотонічним розчином натрію хлориду, двічі відфільтровану через подвійний шар марлі [188, 189].

У 6 мурчаків (контрольна група) досліджували перебіг перитоніту. Протягом 24 годин у них виявляли гіпокінезію, порушення координації, сповільнення реакції на зовнішні подразники, підвищення температури тіла до  $(39,5 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$  при нормі  $(37,2 \pm 0,03) ^\circ\text{C}$  [189]. Частота дихань, спочатку підвищуючись, поступово знижувалась до  $(65,0 \pm 7,0)$  (норма 89-120/хв) [189, 190], частота серцевих скорочень підвищувалась до  $(430,0 \pm 15,0)$  при нормі 250-355/хв., що відповідало клінічній картині термінальної стадії перитонеального сепсису [9]. Забарвлення слизових оболонок ставало сірим з відтінком синюшності, тривалість життя у них становила  $(50,2 \pm 4,5)$  годин [190].

У передагональному періоді у тварин контрольної групи проводили летальне кровопускання під тіопенталовим наркозом і забирали печінку, селезінку та нирки для гістологічного дослідження [190, 191].

## 5.2 Лікування перитонеального сепсису аналогом антиретрикулярної цитотоксичної сироватки

Мурчакам дослідної групи (20 тварин) зі змодельованим каловим перитонітом внутрішньоочеревинно вводили суспензію селезінки мишей: кожній із тварин почергово у наростаючій об'ємі від 0,2 до 2,0 мл.

Виявили, що оптимальна доза, яка викликала лікувальний ефект (мурчаки продовжували жити протягом 3-х днів), становила 0,8 мл 10 % суспензії. На відміну від тварин, яких лікували іншими об'ємами такої суспензії, показники життєдіяльності у мурчаків поступово повертались до норми.

Згідно з літературними даними [177, 178], Олександр Олександрович Богомолець виявляв виражений ефект від лікування хворих застосуванням АЦС саме у невеликих дозах: усього близько 2 мл. Зменшення цієї дози не виявляло

лікувального ефекту, а її підвищення, навпаки, різко погіршувало прогноз [179, 180].

Через 72 години тваринам, яким вводили по 0,8 мл суспензії (можна вважати, аналога антиретикулярної цитотоксичної сироватки О. О. Богомольця) під тіопенталовим наркозом ( $50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) проводили летальне кровопускання, після чого у них забирали внутрішні органи: печінку, нирки та селезінку для гістологічних досліджень.

Тканини занурювали в 10 % розчин забуференого нейтрального формаліну, обробку проводили в гістопроесорі Logos One та заливали в парафінові блоки. На роторному мікротомі отримували зрізи AMR–400 товщиною 4-5 мкм, які забарвлювали гематоксиліном і еозином [192]. Світловим мікроскопом SEO SCAN вивчали гістологічні препарати та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera, яка має систему виводу зображення з гістологічних препаратів [192, 193, 194].

### 5.3 Морфологічні зміни тканин печінки, селезінки та нирок у тварин із перитонеальним сепсисом та пролікованих аналогом АЦС

Гістологічне дослідження печінки через 3 доби після моделювання перитонеального сепсису виявило виражені гемодинамічні зміни та значне зростання клітинних дегенеративних проявів. Часточкова організація гепатоцитів різко порушувалась, (рис. 5.2, 5.3). Центральні вени та судини портальних трактів помірно розширювались, ставали повнокровними, проте просвіти синусоїдів практично не візуалізувались (рис. 5.3). Розміри гепатоцитів різко збільшувалися, контури стиралися, міжклітинні зв'язки порушувалися. У значної частини клітин цитоплазма ставала гомогенною (рис. 5.2) про що свідчить виражена еозинофілія, проте переважаючими проявами залишалась жирова великокрапельна дистрофія (рис. 5.2) [195].

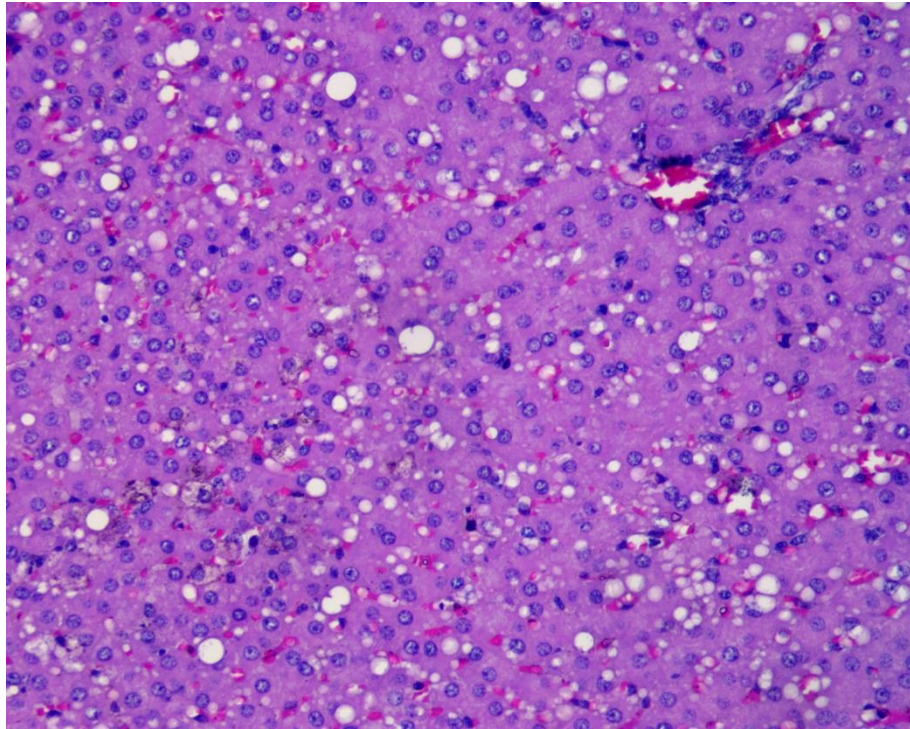


Рисунок 5.2 – Печінка тварини при перитонеальному сепсисі. Різке порушення часточкової структури, відсутність балкової організації, виражена інтрацелюлярна жирова дистрофія. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Ядра візуалізувались у переважної більшості клітин із проявами каріопікнозу. Через значну кількість внутрішньоклітинних жирових включень їх локалізація зміщувалась на периферію (рис. 5.3). Некрози гепатоцитів поодинокі. В периваскулярних просторах перипортальних трактів візуалізувались незначна кількість лімфоцитів та гістіоцитів (рис. 5.3).

Гістологічне дослідження нирки виявило різке зниження кровонаповнення судин артеріального русла, що візуалізується структурними проявами кіркового шару. Спостерігалось колаптоїдне зморщення судин клубочків (рис. 5.4, 5.5), що проявлялося їх різким зменшенням у розмірах. Значна частина ендотеліоцитів пошкоджувалась. Нефротелій внутрішнього листка капсули сплющувався, спостерігались

прояви білкової дистрофії. Просвіти капсули практично не візуалізувались [196].

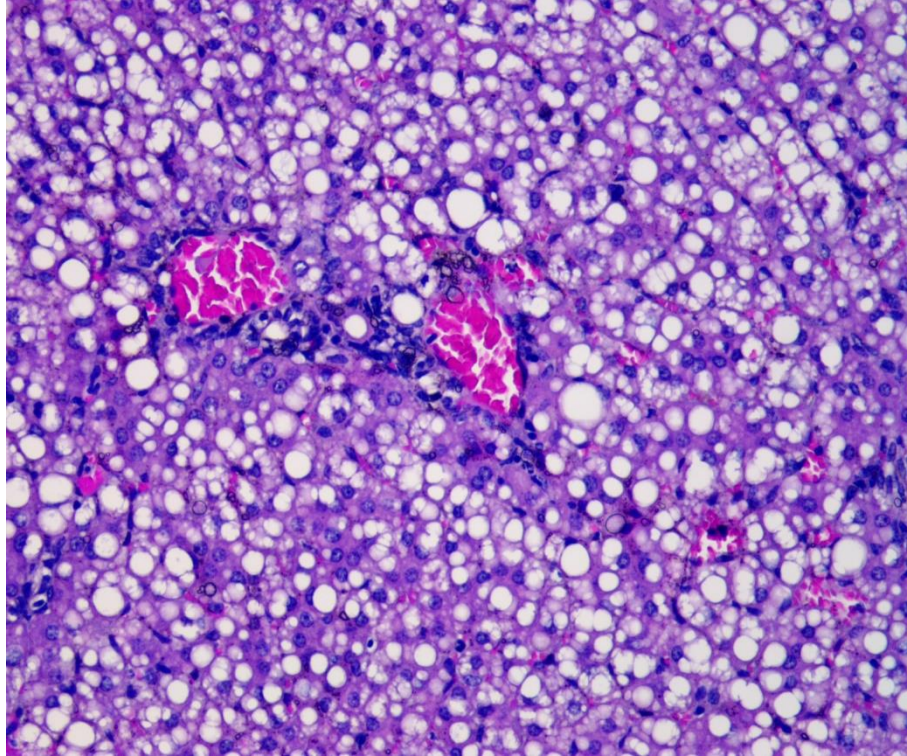


Рисунок 5.3 – Печінка тварини при перитонеальному сепсисі. Порушення часточкової структури, виражена великокрапельна жирова дистрофія, відсутність просвітів синусоїдів. Повнокров'я судин портальних трактів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Просвіти вивідних каналців різко звужувались, в окремих із них спостерігалось включення у вигляді гемоглобінового пігменту (рис. 5.6). Базальні мембрани залишались частково збереженими, в окремих із них спостерігалось збільшене кровонаповнення. Епітелій вивідних каналців перебував на різних стадіях розвитку білкової дистрофії.

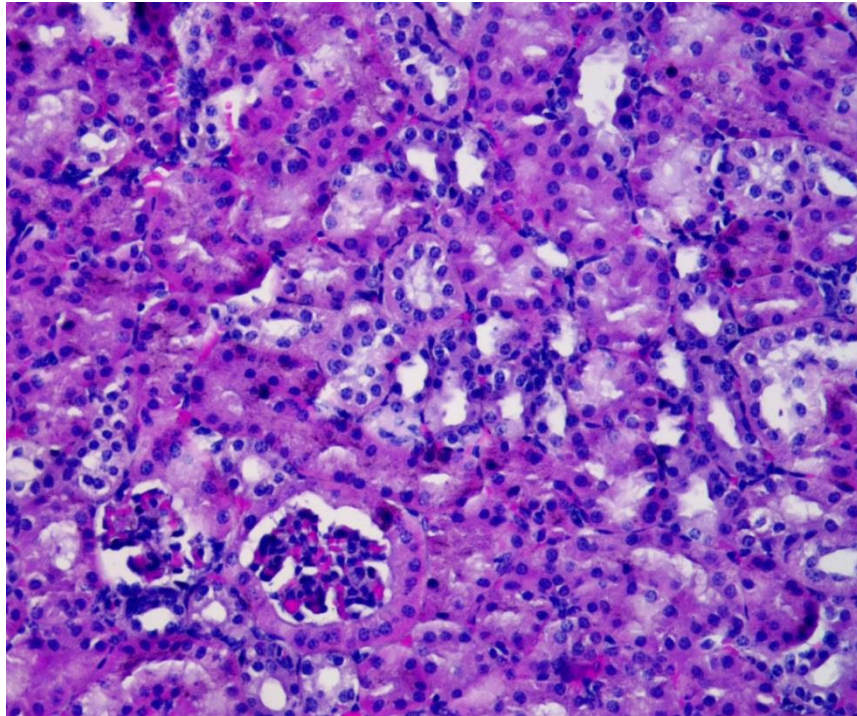


Рисунок 5.4 – Нирка тварини при перитонеальному сепсисі. Зменшення розмірів клубочків, різко знижене кровонаповнення судин артеріального шару. Просвіти каналців не візуалізуються. Помірний набряк базальних мембран. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

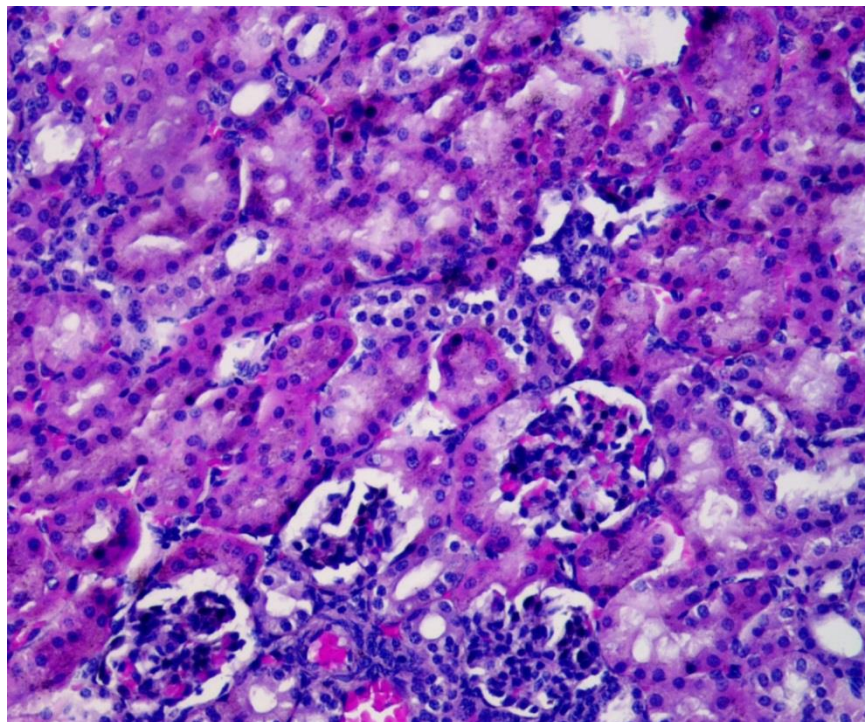


Рисунок 5.5– Нирка тварини при перитонеальному сепсисі. Зменшення розмірів клубочків, різко знижене кровонаповнення судин артеріального шару. Частково збільшене кровонаповнення судин базальних мембран. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$



Ядра епітелію каналців (інтенсивно сприймали барвник) добре візуалізувались практично у всіх клітин, розташовувались переважно перибазально (див. рис. 5.4, 5.5). Базальні мембрани частково потовщувались за рахунок набряку колагенової строми.

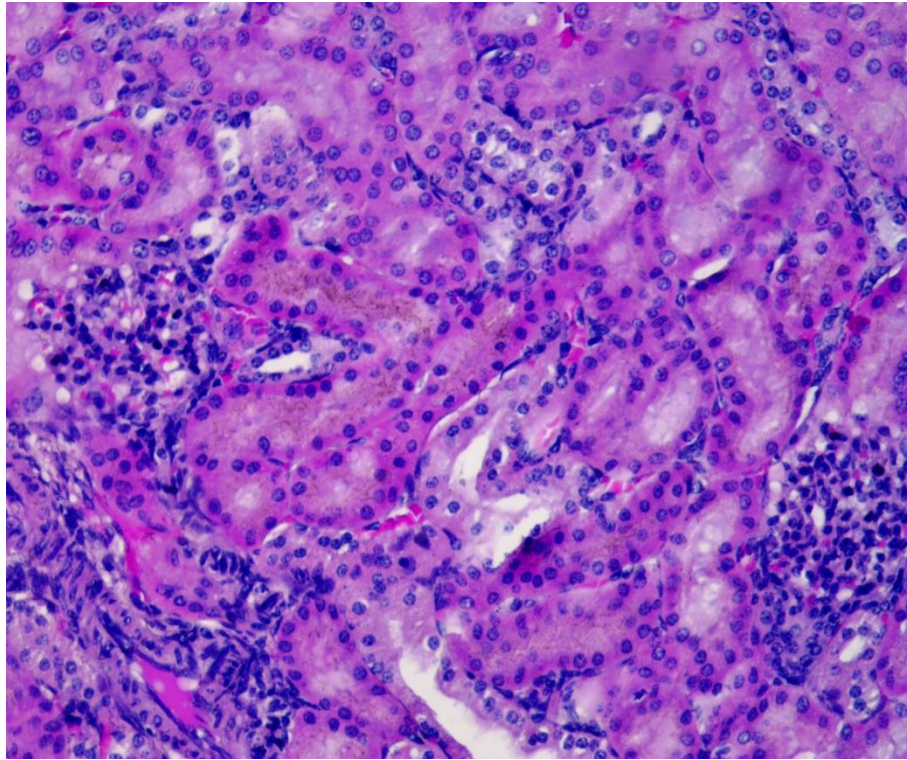


Рисунок 5.6– Нирка тварини при перитонеальному сепсисі. Колаптоїдні зміни клубочків. Звужені просвіти вивідних каналців, накопичення гемосидерину. Помірний набряк базальних мембран. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$ .

Дослідження селезінки виявило значне збільшення площі червоної пульпи через виражене розширення синусоїдів та збільшення їх кровонаповнення (рис. 5.7, 5.8).

Біла пульпа представлена дрібними помірно дифузними фокусами скупчень лімфоцитів. Структури фолікулів практично не візуалізувались. Кількість ретикулярних клітин гермінативних центрів периартеріальних

ділянок практично не візуалізувалась, поряд із цим візуалізувалась гіперплазія Т-лімфоцитів.

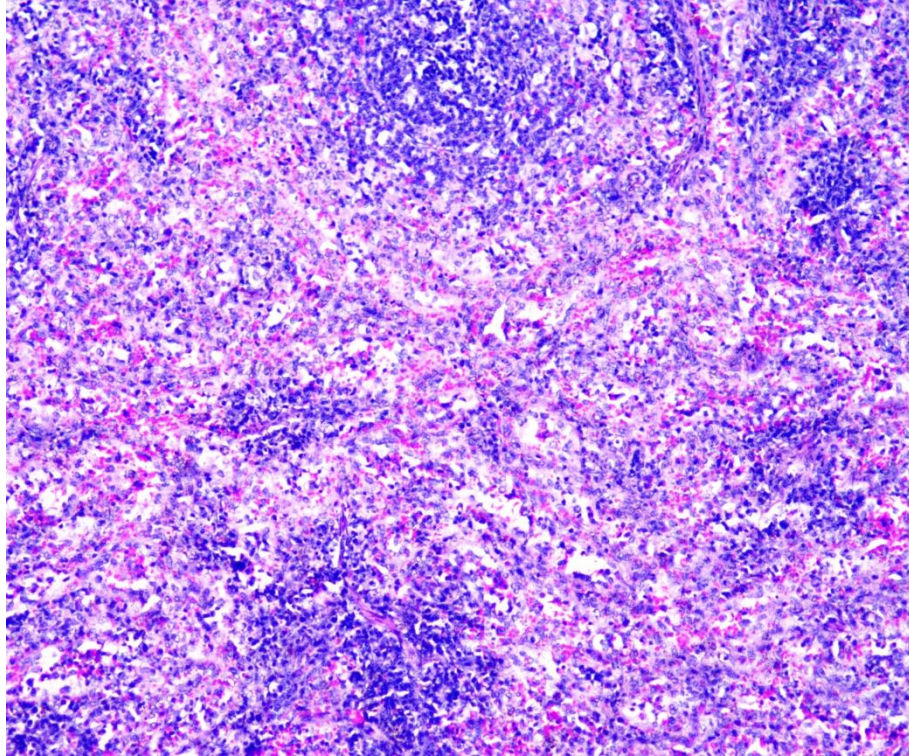


Рисунок 5.7– Селезінка тварини при перитонеальному сепсисі.

Розширення та повнокров'я синусоїдів маргінальних зон, різке зменшення площі білої пульпи, набряк міжтрабекулярних ділянок.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

По всій структурі паренхіми селезінки в просвітах синусоїдів візуалізувалась значна кількість макрофагів із фагоцитованими лімфоцитами або їх фрагментами у вигляді хромофільних тілець та детритних клітин, які виявлялись переважно в мантийних зонах. Синусоїди в маргінальних зонах значно розширювались, в їх просвітах збільшувалась кількість еритроцитів.

Прояви гіперплазії селезінки відбувались також за рахунок збільшення кількості сидеробластів та сидерофагів (рис. 5.9). Повнокров'я та ділянки розширення синусоїдів поєднувалось зі збільшенням кількості

вільно розташованих гранул гемосидерину. Спостерігалось наростання набряку у міжтрабекулярних ділянках строми.

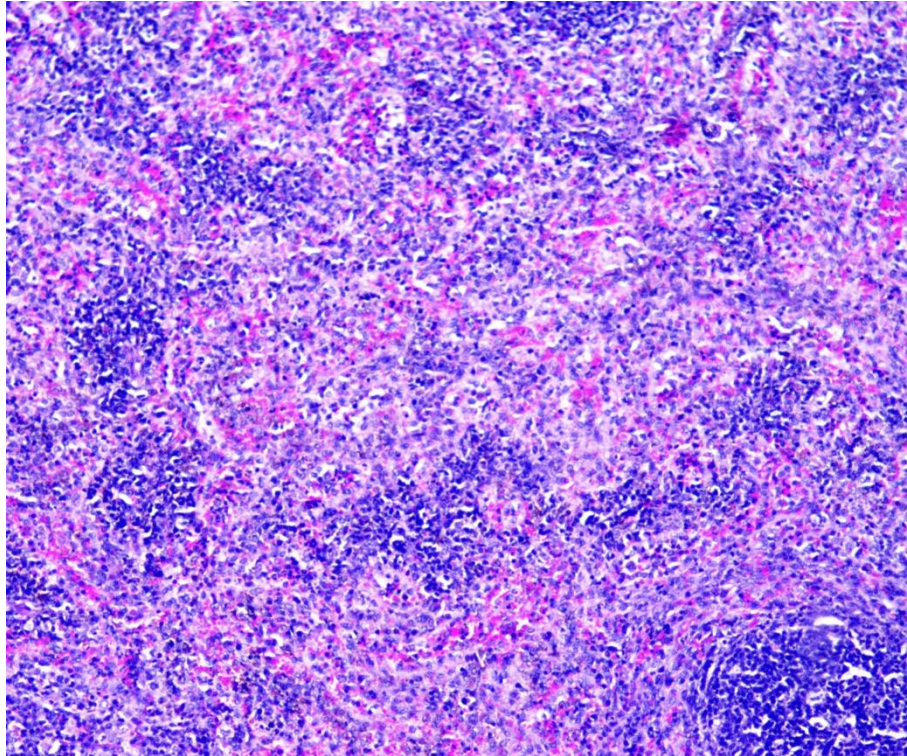


Рисунок 5.8 – Селезінка тварини при перитонеальному сепсисі. Значне збільшення площі червоної пульпи, дрібні фокуси лімфоїдної тканини.

Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Гістологічне дослідження печінки у тварин із модельованим перитонеальним сепсисом на фоні корекції сироваткою – аналогом АЦС виявило помірне розширення та повнокров'я судин портальних трактів та центральних вен. Поряд із цим спостерігалось розширення та повнокров'я синусоїдів (рис. 5.10, 5.11). В їх просвітах також спостерігалось збільшення кількості макрофагів (рис. 5.10). Часточкова структура помірно відновлювалась. Особливо в ділянках перипортальних трактів візуалізувалось часткове відновлення балкової організації.

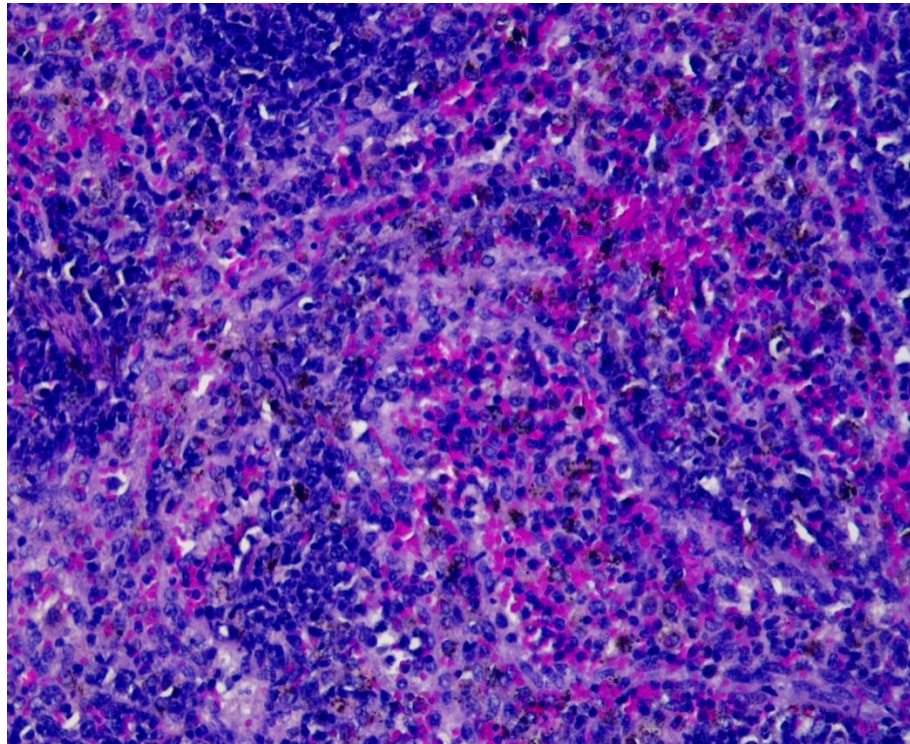


Рисунок 5.9 – Селезінка тварини при перитонеальному сепсисі.  
Повнокров'я синусоїдів, збільшення кількості сидеробластів  
та сидерофагів. Забарвлення гематоксилином  
та еозином.  $\times 400$

Контури переважної більшості гепатоцитів ставали чіткими, відновлювались міжклітинні контакти. У переважної більшості клітин цитоплазма ставала дрібнозернистою, помірно просвітлювалась, різко зменшувались кількість жирових включень, спостерігались прояви помірно вираженої білкової гіаліново-крапельної дистрофії (рис. 5.10, 5.11). Збільшувалась кількість двоядерних гепатоцитів.

Ядра візуалізувались у переважної більшості клітин, значна частина із проявами каріопікнозу. Некрози гепатоцитів залишались поодинокими. В периваскулярних просторах перипортальних трактів візуалізувались поодинокі лімфо- та гістіоцити.

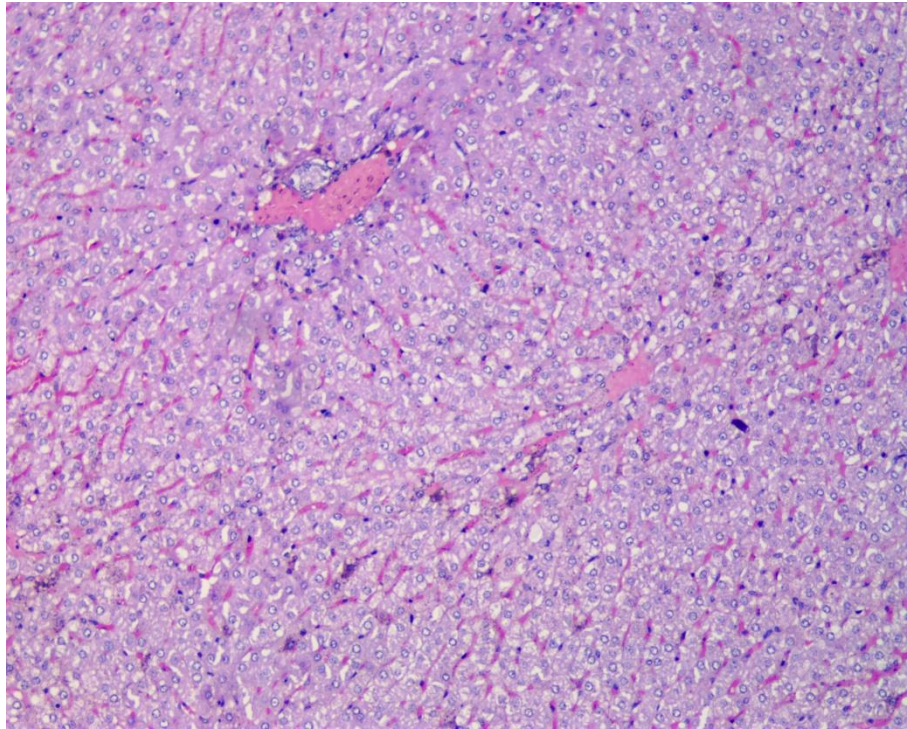


Рисунок 5.10 – Структура печінки тварин із перитонеальним сепсисом на фоні корекції лікувальною сироваткою. Розширення та повнокров'я системи портальної вени, значна кількість макрофагів у просвітах синусоїдів, різке зменшення проявів жирової дистрофії гепатоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 100$

Гістологічне дослідження нирки виявило помірне збільшення кровонаповнення судин артеріального русла, переважно кіркового шару. Спостерігалось незначне розширення та повнокров'я судин клубочків (рис. 5.12), що проявлялось їх збільшенням у розмірах. Переважна частина ендотеліоцитів залишалась пошкодженою. Нефротелій внутрішнього листка капсули залишався сплющеним, із проявами білкової дистрофії у цитоплазмі, просвіти капсули практично не візуалізувались. В периваскулярних ділянках спостерігалось збільшення клітин макрофагального типу.

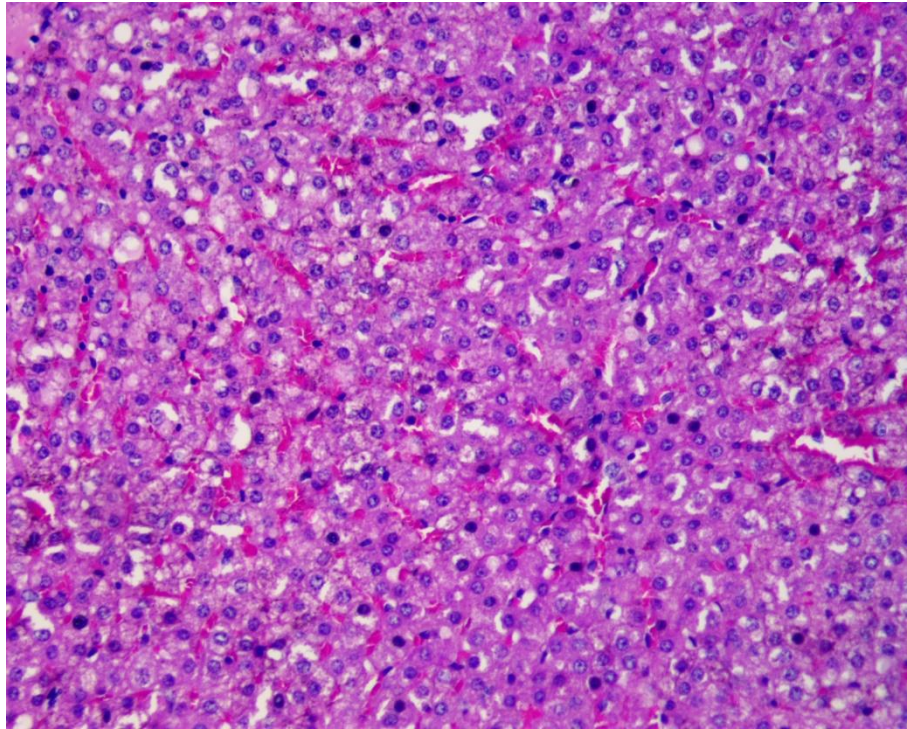


Рисунок 5.11– Структура печінки тварин із перитонеальним сепсисом на фоні корекції лікувальною сироваткою. Розширення та повнокров'я синусоїдів, прояви переважно білкової гіаліново-крапельної дистрофії. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Просвіти окремих вивідних каналців помірно розширювались, окремі із них містили білкові маси. Базальні мембрани каналців у своїй переважній більшості залишались збереженими, їх кровонаповнення помірно зростало (рис. 5.13), дещо зменшувався периваскулярний набряк. Спостерігалось збільшення кількості макрофагів. Епітелій вивідних каналців перебував на різних стадіях розвитку білкової дистрофії. Ядра епітеліоцитів дещо просвітлені, добре візуалізувались практично у всіх клітин, розташовувались переважно перибазально (рис. 5.13).

Переважаюча більшість епітеліоцитів перебували у різних стадіях розвитку білкової дистрофії, розміри клітин збільшувались, що залишало різко звуженими просвіти каналців, проте некрози епітеліоцитів були поодинокими (рис. 5.12, 5.13).

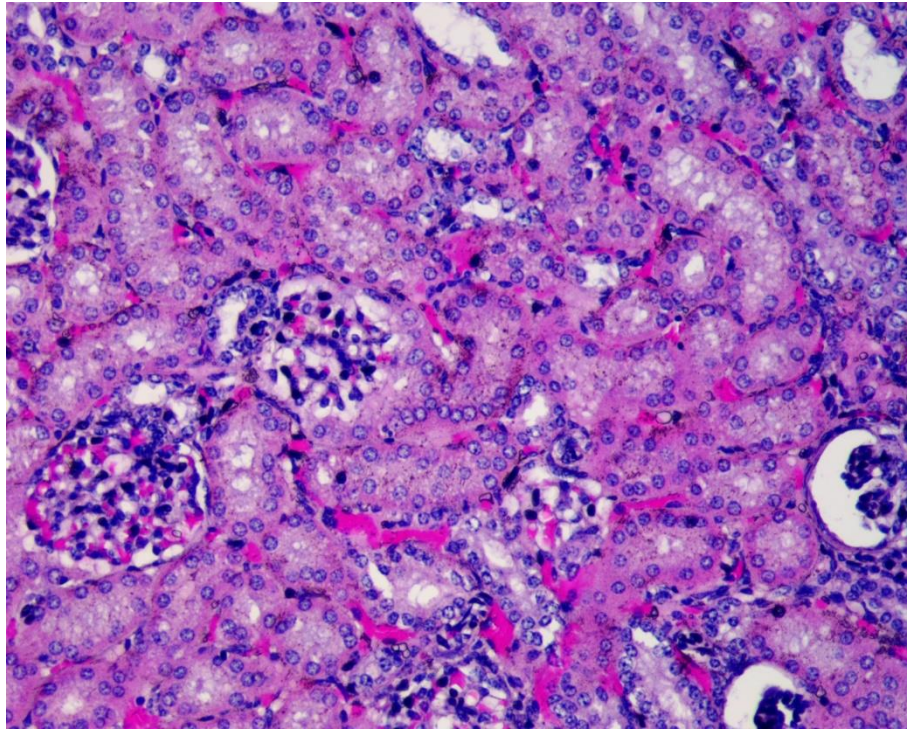


Рисунок 5.12 – Структура нирки тварин із перитонеальним сепсисом на фоні корекції лікувальною сироваткою. Помірне збільшення розмірів клубочків. Збільшення кровонаповнення судин базальних мембран вивідних каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Гістологічне дослідження селезінки виявило достатньо велику площу червоної пульпи, помірне розширення та повнокров'я синусоїдів, виражений перисинусоїдальний набряк (рис. 5.14, 5.15).

Проте спостерігалось різке збільшення площі білої пульпи, яке проявлялось формуванням фолікулів (рис.5.14, 5.15). Біла пульпа представлена вираженою гіперплазією із значним збільшенням, а в деяких полях зору із переважанням кількості ретикулярних клітин гермінативних центрів периартеріальних ділянок. Поряд із цим по всій структурі паренхіми селезінки в просвітах синусоїдів залишалась значна кількість макрофагів із фагоцитованими лімфоцитами або їх фрагментами у вигляді хромофільних тілець та детритних клітин, переважно в мантийних зонах. Синусоїди

маргінальних зонах залишались розширеними, із помірною кількістю еритроцитів в їх просвітах. Кількість сидеробластів та сидерофагів залишалась значною.

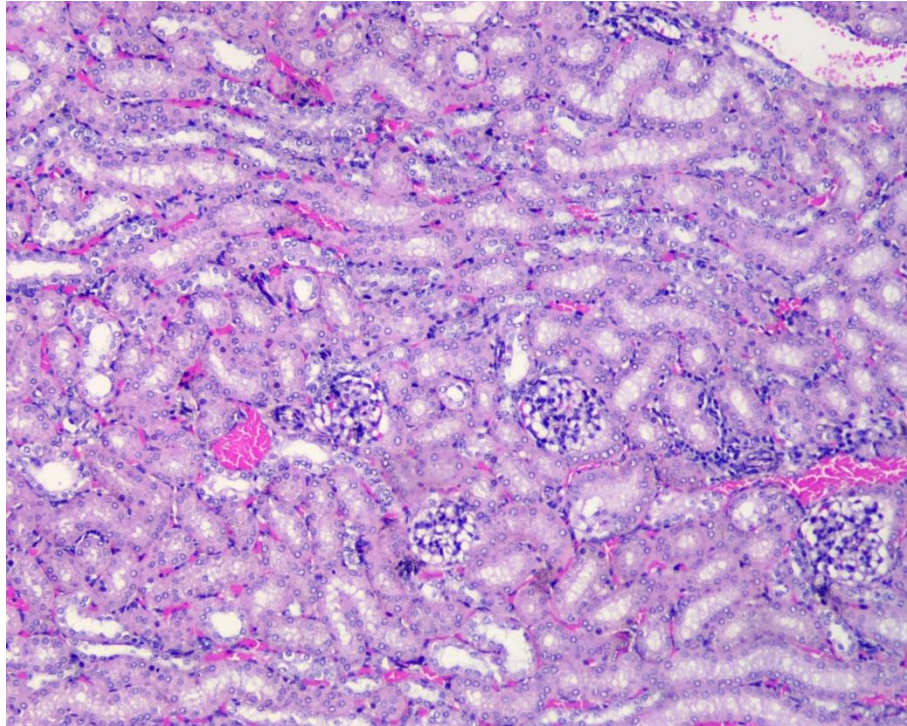


Рисунок 5.13 – Структура нирки тварин із перитонеальним сепсисом на фоні корекції лікувальною сироваткою. Збільшення кровонаповнення судин в ділянках базальних мембран вивідних каналців, збільшення кількості макрофагів в стромі. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

Таким чином, при моделюванні перитонеального сепсису в печінці різко порушувалась структура часточки, візуалізувались гострі порушення кровообігу в системі портальної вени у поєднанні із вираженою жировою дистрофією. В нирках наростав спазм судин переважно кіркового шару та помірно збільшувалось кровонаповнення судин стромы, що призводило до зниження кровопостачання нефротелію та різкого зниження функції органа.



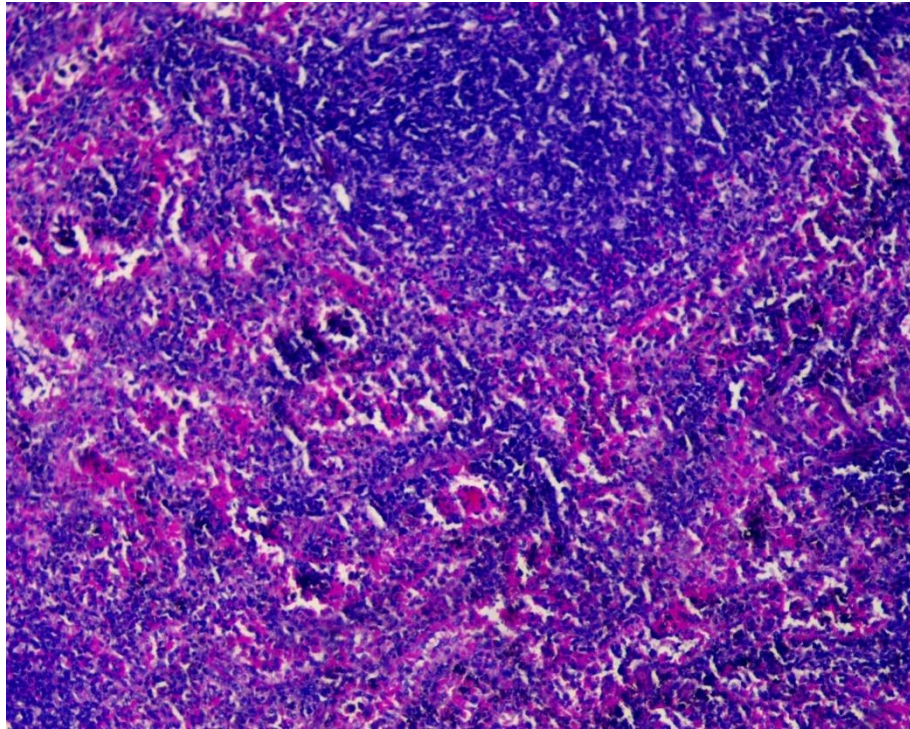


Рисунок 5.14– Структура селезінки тварин із перитонеальним сепсисом на фоні корекції лікувальною сироваткою. Виражене повнокров'я синусоїдів, пери синусоїдальний набряк колагенової строми, значна кількість сидерофагів, формування фолікулів. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 200$

В селезінці спостерігалась гіперплазія червоної пульпи із збільшенням кровонаповнення синусоїдів та розвитком набряку перисинусоїдальної строми, зростанням кількості сидерофагів та надостатність імунної системи (зменшувалась площа білої пульпи).

Застосування лікувальної сироватки сприяло різкому зниженню дистрофічних змін (білкової та жирової дистрофії) в печінці, зменшенню венозного застою в системі портальної вени, посиленій регенерації гепатоцитів. В нирці помірно збільшувалось кровонаповнення артеріального русла переважно кіркового шару, значно покращувався стан базальних мембран вивідних каналців, зменшувались дистрофічні прояви в

епітеліальних структурах. В селезінці зростала площа білої пульпи, що свідчило про посилення імунного статусу.

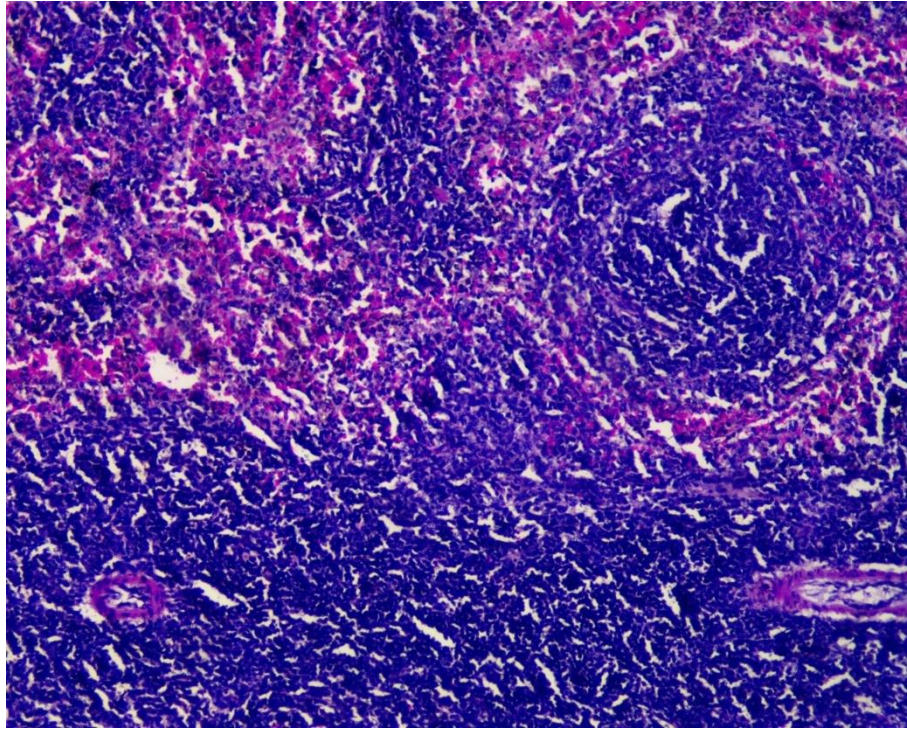


Рисунок 5.15 – Структура селезінки тварин із перитонеальним сепсисом на фоні корекції лікувальною сироваткою. Переважання білої пульпи, формування лімфоїдних фолікулів. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

Таким чином, проведена нами експериментальна робота у якійсь мірі підтверджує результати нашого видатного співвітчизника О. О. Богомольця, отримані при застосуванні створеної ним антиретикулярної цитотоксичної сироватки [177, 178, 179, 180].

Однак, на відміну від першоджерела [177, 178, 179, 180], де Олександр Олександрович для виготовлення сироватки застосовував витяжку із імунних органів великої рогатої худоби або коней, ми у якості біологічного матеріалу узяли білих мишей, метаболізм у яких перебігає набагато швидше, ніж у мурчаків, яким моделювали перитоніт.

Достовірні результати дослідження, при якому ми спостерегли: 1) набагато легший перебіг перитоніту у мурчаків, пролікованих витяжкою селезінки мишей; 2) отримані позитивні результати гістологічних досліджень органів детоксикації (печінки), імунної системи (селезінки) та загального кровообігу (нирки); 3) продовження тривалості життя мурчаків, хворих на перитоніт та пролікованих сироваткою, спонукають до продовження наукових досліджень у даному напрямку.

За результатами наукових досліджень, відображених у даному розділі, опубліковано наукові праці автора [186, 194, 195].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Сепсис є важливою проблемою в усьому світі, рівень смертності при цій патології становить 30–50 % [195, 196]. Сепсис — це клінічний синдром, при якому відзначаємо системну відповідь на інфекцію [197, 198]. З прогресуванням сепсис-асоційованої органної недостатності (тобто тяжкого сепсису) або гіпотензії (тобто септичного шоку) летальність зростає. Порушення роботи імунної системи, коагуляції, доставки кисню та утилізації відіграють важливу роль у дисфункції органів і смерті пацієнтів.

Розлади кисневого гомеостазу [199, 200, 201] характеризуються невідповідністю між потребою організму в кисні та його спроможністю забезпечити ці потреби. Це є одним з визначальних факторів порушення тканинного метаболізму і функцій клітин при критичних станах [202, 203, 204].

Нами проведено клінічне дослідження 101 пацієнта із сепсисом, тяжким сепсисом та септичним шоком перитонеального генезу. Хворих розподіляли згідно з класифікаціями Sepsis-3 (2016 рік) та Sepsis-1 (2001 рік). Середній вік хворих становив  $(45,5 \pm 3,4)$  років: чоловіків –  $(48,3 \pm 3,4)$  років, жінок –  $(42,7 \pm 3,5)$  років. Третину пацієнтів склали жінки, дві третини – чоловіки. Контрольну групу склали 20 осіб приблизно такого ж віку  $(45,1 \pm 1,7)$ , у яких не виявлено ознак перитонеального сепсису.

У пацієнтів збирали анамнез, проводили фізикальні, інструментальні, біохімічні та імунологічні обстеження. Визначали у сироватці крові пацієнтів концентрацію про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10 та ФНП-а, прокальцитоніну та С-реактивного білка.

У науковій літературі відображені суперечливі дані щодо рівнів біомаркерів запалення при різних формах перитонеального сепсису. Так,

Гринев М.І. [205] стверджує, що в системному кровотоці септичних пацієнтів не спостерігається постійної гіперцитокінемії «прозапальних» цитокінів, таких як IL-1 $\beta$  та TNF- $\alpha$ , а навпаки відбувається їх зниження в 3-4 рази. Ми дослідили дані біомаркери, і виявили значне підвищення TNF- $\alpha$  у пацієнтів на тяжкий сепсис ( $52,0 \pm 13,71$ ) пг·мл<sup>-1</sup> і зниження його при септичному шоці ( $16,4 \pm 4,57$ ) пг·мл<sup>-1</sup>, однак усе ще вищим від норми ( $5,6 \pm 0,40$ ) пг·мл<sup>-1</sup>. Інтерлейкін-1 $\beta$  поступово зростав у хворих усіх септичних груп: від ( $7,45 \pm 0,6$ ) пг·мл<sup>-1</sup> до ( $10,5 \pm 0,5$ ) пг·мл<sup>-1</sup>. Прозапальні цитокіни, такі як, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  продукуються у численній кількості при наростанні септичного стану. Відбувається прозапальна реакція, так званий «цитокіновий шторм». За даними Глумчера Ф.С. [206], продовження запальної реакції протягом тривалого часу призводить до розвитку відтермінованої і потенційно тривалої компенсаторної протизапальної відповіді. Секреція про- та протизапальних цитокінів знижується, або протизапальні залишаються у високих концентраціях. Наступає імунодепресія, ще відома як «імунний параліч». Пригнічується продукування IL-2, що ініціює анергію і апоптоз імунних клітин. Відбувається цитокіновий дисбаланс.

У нашому дослідженні ми спостерігали зниження показників IL-2 у хворих усіх досліджуваних груп від ( $2,0 \pm 0,03$ ) пг·мл<sup>-1</sup> до ( $2,2 \pm 0,04$ ) пг·мл<sup>-1</sup>, порівняно із значеннями у осіб контрольної групи ( $3,7 \pm 0,03$ ) пг·мл<sup>-1</sup>. Такі результати свідчать про неможливість імунної системи протистояти патогенним мікроорганізмам і її виснаження.

Рівень протизапальних цитокінів засвідчує, як організм реагує на інфекційний процес. Надмірний його вміст у сироватці крові, вказує на поглиблення імуносупресії та розлади гомеостазу.

Ми досліджували концентрацію IL-10 в сироватці крові пацієнтів. Науковець Чорних Е. Р. [207] стверджує, що при сепсисі концентрація IL-10 може бути підвищена, або залишатися в межах норми. У нашому

дослідженні ІЛ-10 зростав на усіх стадіях септичного процесу від  $(6,4 \pm 0,45)$  пг·мл<sup>-1</sup> до  $(26,3 \pm 5,57)$  пг·мл<sup>-1</sup> відповідно.

Ми виявили, що при перитонеальному сепсисі значно зростав рівень прокальцитоніну понад норму  $(4,26 \pm 0,9)$  нг·мл<sup>-1</sup>. Трансформація сепсису у тяжкий сепсис супроводжувалась підвищенням рівня прокальцитоніну до  $(12,4 \pm 1,58)$  нг·мл<sup>-1</sup>. Разом з тим, у хворих найтяжчого контингенту – при септичному шоці, рівень прокальцитоніну, будучи значно вищим понад норму, однак знижувався, у порівнянні з результатами, отриманими у хворих на тяжкий сепсис, і становив  $(10,49 \pm 1,74)$  нг·мл<sup>-1</sup>.

C-реактивний білок – реагент гострої фази, що виділяється печінкою під час запального процесу. На відміну від будь-якого іншого біомаркера сепсису, він може зростати у дуже багато разів. Девран О. [208] стверджував, що коли значення C-реактивного білка перевищує 100 мг·мл<sup>-1</sup>, то ризик смерті, зумовленої сепсисом, є надзвичайно високим.

У наших досліджуваних хворих його концентрація характеризувалась підвищенням в усіх групах від  $(171,3 \pm 14,35)$  мг·мл<sup>-1</sup> до  $(282,0 \pm 41,49)$  мг·мл<sup>-1</sup>.

Згідно з патогенезом розвитку патології [209, 210, 211, 212], такі особливості змін про- та протизапальних цитокінів, а також біомаркерів запалення, характеризують виснаження та декомпенсацію імунних систем захисту організму. Підтвердження цього стану ми спостерігали у експериментальних тканин (мурчаків) у преагональному стані при гістохімічних дослідженнях їхньої селезінки (зокрема, зменшення площі білї пульпи) [195].

Характерно, що така декомпенсація ланок імунної системи у хворих на септичний шок корелює із зниженням енергетичного обміну у хворих на септичний шок (проявом чого є наростання кисневої заборгованості тканин, прогресування анаеробного обміну та накопичення рівня молочної кислоти понад норму) – див. розділ 4.

При дослідженні ефективності функціонування механізмів регулювання кисневого балансу у хворих на сепсис, тяжкий сепсис та септичний шок ми вимірювали об'ємні показники кисню та проводили дослідження його порушень на усіх рівнях: спроможності надходжень молекул кисню в артеріальну кров завдяки системі зовнішнього дихання (ступеня легеневої гіпоксії, СЛГ); здатності гемоглобіну зв'язувати та віддавати молекули кисню (ступеня гемічної гіпоксії – зумовленої інактивацією гемоглобіну – СГГі та його пониженням – СГГа); спроможності серцево-судинної системи транспортувати його до тканин (ступеня циркуляторної гіпоксії – СЦГ); загального об'єму доставки кисню до тканин (інтегрального показника кисневої недостатності – ІПКН) та участі кисню у метаболічних процесах (споживання кисню тканинами організму). При цим показники гіпоксії із знаком (+) свідчили про наявність дефіциту кисню на даному етапі кисневого балансу, а цифровий її вираз – про ступінь тяжкості (у %). Показники із знаком (-) свідчили, що даної гіпоксії нема, а система доставки кисню спрацювала у надмірному режимі з тим, щоб або компенсувати будь-який інший вид гіпоксії, або забезпечити підвищений тканинний метаболізм.

Установили, що, починаючи із перших проявів сепсису, відбуваються суттєві зміни надходження, з'єднання з гемоглобіном та транспортування кисню [172]. Зокрема, при сепсисі відмічається перетворення двохвалентного гемоглобіну у неактивну, трьохвалентну її форму (накопичення метгемоглобіну), яке сягає  $(5,8 \pm 0,8) \%$  [80]. Крім того,  $(4,5 \pm 0,6) \%$  припадає на анемію. При цьому спостерігаються зростання напруженості систем організму (легеневої, серцево-судинної), спрямованих на компенсацію інших систем. Клінічними проявами таких компенсаторних реакцій виступають тахіпноє (рівень легеневої гіпоксії сягає (мінус  $2,8 \pm 0,2) \%$ ), тахікардія та гіпертензія (ступінь циркуляторної гіпоксії становить (мінус  $31,4 \pm 2,2) \%$ ). Ці процеси сприяють надходженню до

тканин організму високих об'ємів кисню: ПІКН (мінус  $23,9 \pm 3,1$ ) % для забезпечення енергетичного обміну, підвищеного понад базовий метаболізм, на  $(23,4 \pm 1,4)$  %.

Провідною ознакою тяжкого сепсису є недостатність функції зовнішнього дихання: СЛГ  $(7,8 \pm 0,7)$  %, що потребує обов'язкової респіраторної підтримки хворим. Для цієї патології характерно зростання ступеня гемічної гіпоксії до  $(16,3 \pm 1,3)$  % внаслідок утворення як метгемоглобіну: СГГі становить  $(7,9 \pm 0,9)$  %, так і анемії: СГГа  $(8,4 \pm 0,4)$  %. Внаслідок інтенсифікації роботи серцево-судинної системи: СЦГ (мінус  $45,5 \pm 1,9$ ) %, вищезначені гіпоксії компенсуються; інтегральний показник кисневої недостатності становить (мінус  $21,4 \pm 1,8$ ) %. Інтенсивність енергетичного обміну у хворих підвищена понад базовий метаболізм усього на  $(6,9 \pm 0,5)$  %, що зумовлено частковим блокуванням токсинами аеробного дихання клітин, що підтверджується пониженням артеріо-венозної різниці за киснем та наростанням рівня молочної кислоти до  $(1,9 \pm 0,2)$  ммоль·л<sup>-1</sup>.

У хворих на септичний шок перитонеального генезу домінує серцево-судинна недостатність з клінічними проявами гіпотензії внаслідок різкого падіння загального периферичного судинного опору до  $(97,4 \pm 10,7)$  кПа·с<sup>-1</sup>·л<sup>-1</sup>. На фоні гемічної гіпоксії  $(61,4 \pm 2,2)$  %, зумовленої інактивацією гемоглобіну: СГГі  $(13,4 \pm 1,8)$  % і анемією: СГГа  $(48,1 \pm 0,2)$  % та легеневої гіпоксії: СЛГ  $(8,6 \pm 0,3)$  %, активація серцево-судинної системи: СЦГ (мінус  $37,5 \pm 7,9$ ) % неспроможна забезпечити транспортування до тканин об'ємів кисню, необхідних для підтримування високого енергетичного обміну. ПІКН становить  $(32,5 \pm 11,1)$  %. При таких станах у хворих розвивається вторинна тканинна гіпоксія, підтвердженням чого є венозна гіпоксемія: рО<sub>2в</sub>  $(2,9 \pm 0,1)$  кПа та киснева заборгованість тканин. При цьому підвищується питома доля анаеробного дихання та



накопичується рівень молочної кислоти до  $(2,7 \pm 0,2)$  ммоль·л<sup>-1</sup>, що є передумовою подальшого поширення органної недостатності.

На нашу думку, виявлені особливості динаміки біомаркерів запалення та цитокінів (як прозапальних, так і протизапальних) - їхнє зростання по мірі поглиблення сепсису, однак пониження цієї динаміки при розвитку септичного шоку зумовлені декомпенсацією кисневого балансу. Підтвердженням даного тезису є виявлене при наших дослідженнях зростання усіх видів гіпоксій (гемічної, легеневої, циркуляторної), що призводить до недостатнього надходження кисню до тканин та порушень метаболізму. Адже імунна система – одна із найпотужніших систем організму, на діяльність якої в умовах сепсису організм вивільняє суттєві запаси кисню [80, 172].

Для вивчення морфологічних змін тканин печінки, селезінки, нирок при септичному процесі та корегуванні його лікувальною імунологічною сироваткою, нами проведено експериментальне дослідження. Ще у 1925 році наш відомий співвітчизник Богомолець О. О. [178, 179] розробив лікувальну імунологічну сироватку. Для цього він використав коней та велику рогату худобу та з їхньої селезінки виготовляв антиретікулярну цитотоксичну сироватку. Нажаль згодом про неї забули, оскільки з'явилися антибіотики. На нашу думку, саме зараз варто згадати про АЦС, тому що антибіотикорезистентність масштабується кожного дня. Для нашого дослідження взяли тварин, у яких пришвидшений метаболізм, що дає змогу адекватно та у короткі терміни оцінити її лікувальний ефект та порівняти морфологічні зміни тканин органів детоксикації, виділення та імунітету у мурчаків, хворих на сепсис, із пролікованими тваринами.

Ми використали 22 білих мишей та 26 мурчаків. Експеримент проводили в два етапи. На першому етапі моделювали перитонеальний сепсис у білих мишей. Для цього їм у черевну порожнину вводили від

0,05 мл до 1 мл 10 % розчину профільтрованої калової суспензії мурчаків. Суспензію отримували шляхом змішування калу тварин та ізотонічного розчину натрію хлориду, центрифугування і подвійного її відфільтрування через подвійний шар марлі. Цю суспензію вводили мишам в черевну порожнину пункційним способом, викликаючи у них перитоніт. Контрольну групу склали 6 білих мишей.

Виявили зміни в поведінці мишей, а саме: миші ставали апатичні, малорухливі, шукали джерело води, реакція на зовнішні подразники була загальмованою, тварини займали бокове положення. Температура тіла зростала до  $(43,8 \pm 2,4) ^\circ\text{C}$  (норма  $30\text{--}40 ^\circ\text{C}$ ) [185, 186]. Установили рівень токсичної дози, при якій розвивався перитоніт та гинули 50 % мишей: 0,17 мл 10 % розчину калової суспензії. Після введення подвійної дози ( $2 \text{LD}_{50}$ ) суспензії у черевну порожнину та перед самою загибеллю тваринам під тіопенталовим наркозом проводили летальне кровопускання. Забирали селезінку, її подрібнювали, розтираючи у фарфоровій ступці; додавали 5 мл дистильованої води, центрифугували та екстрагували рідку частину.

На другому етапі експерименту моделювали каловий перитоніт у мурчаків.

Для цього їм у черевну порожнину вводили по 3 мл 10 % профільтрованої калової суспензії, отриманої при змішуванні калу 2–3 інтактних тварин з ізотонічним розчином натрію хлориду, двічі відфільтровану через подвійний шар марлі [187, 188].

Контрольну групу становили 6 мурчаків. Протягом 24 годин у мурчаків виявляли гіпокінезію, порушення координації, сповільнення реакції на зовнішні подразники, підвищення температури тіла до  $(39,5 \pm 0,2) ^\circ\text{C}$  (при нормі  $(37,2 \pm 0,027) ^\circ\text{C}$ ) [189]. Забарвлення слизових оболонок ставало сірим з відтінком синюшності, тривалість життя у них становила  $(50,2 \pm 4,5)$  годин.

У передагональному періоді тварин контрольної групи декапітували під тіопенталовим наркозом ( $50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) та забирали печінку, селезінку, нирки для гістологічного дослідження [190, 191].

Мурчакам дослідної групи (20 тварин) після моделювання калового перитоніту вводили суспензію селезінки мишей з наростаючою дозою від 0,2 до 2,0 мл. Виявили, що оптимальна доза, яка викликала лікувальний ефект (мурчаки продовжували жити протягом 3-х днів), становила 0,8 мл 10 % суспензії. Таким тваринам через 72 години під тіопенталовим наркозом ( $50 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ ) проводили летальне кровопускання та забирали печінку, нирки і селезінку для гістологічних досліджень.

Виявили, що при моделюванні у тварин перитонеального сепсису у печінці виникають наступні структурні зміни:

а) порушення часточкової організації гепатоцитів, вони різко збільшувались в розмірах, контури ставали нечіткими;

б) спостерігали помірне розширення центральних вен та судин портальних трактів, вони ставали повнокровними, проте просвіти синусоїдів практично не візуалізувались;

в) поодинокі некрози гепатоцитів;

г) у значної частини клітин цитоплазма ставала гомогенною, про що свідчить виражена еозинофілія, проте переважаючими проявами залишалась жирова великокрапельна дистрофія.

При моделюванні у тварин перитонеального сепсису ми проводили гістохімічне дослідження нирки, де виникали наступні ушкодження:

а) різке зниження кровонаповнення судин артеріального русла, колаптоїдне зморщення судин клубочків, що проявлялось їх різким зменшенням у розмірах;

б) просвіти вивідних каналців різко звужувались, в окремих із них спостерігалось включення у вигляді гемоглобінового пігменту;

в) нефротелій внутрішнього листка капсули сплющувався, просвіти капсули практично не візуалізувались;

г) базальні мембрани частково потовщувались за рахунок набряку колагенової строми.

При моделюванні у тварин перитонеального сепсису у селезінці розвивалися наступні ушкодження:

а) значне збільшення площі червоної пульпи, через виражене розширення синусоїдів та збільшення їх кровонаповнення;

б) біла пульпа представлена дрібними помірно дифузними фокусами скупчень лімфоцитів, структури фолікулів практично не візуалізувались;

в) кількість ретикулярних клітин гермінативних центрів периартеріальних ділянок практично не візуалізувалась, поряд із цим візуалізувалась гіперплазія Т-лімфоцитів;

г) синусоїди в маргінальних зонах значно розширювались, в їх просвітах збільшувалась кількість еритроцитів.

Гістологічне дослідження печінки у тварин із модельованим перитонеальним сепсисом на фоні корекції сироваткою – аналогом АЦС виявило наступне [194]:

а) часточкова структура помірно відновлювалась, контури переважної більшості гепатоцитів ставали чіткими;

б) помірне розширення та повнокров'я судин порталних трактів і центральних вен. Поряд із цим спостерігалось збільшення в розмірах синусоїдів та наповнення їх кров'ю;

в) некрози гепатоцитів залишались поодинокими;

г) різко зменшувались кількість жирових включень, спостерігались прояви помірно вираженої білкової гіаліново-крапельної дистрофії.

При гістологічному дослідженні нирки [195] у тварин із модельованим перитонеальним сепсисом на фоні корекції сироваткою – аналогом АЦС установили наступне:

а) помірне збільшення кровонаповнення судин артеріального русла, незначне розширення та повнокров'я судин клубочків, що проявлялось їх збільшенням у розмірах;

б) просвіти окремих вивідних каналців помірно розширювались, окремі із них містили білкові маси;

в) нефротелій внутрішнього листка капсули залишався сплющеним, із проявами білкової дистрофії у цитоплазмі, просвіти капсули практично не візуалізувались, в периваскулярних ділянках спостерігалось збільшення клітин макрофагального типу;

г) базальні мембрани каналців у своїй переважній більшості залишались збереженими, їх кровонаповнення помірно зростало, дещо зменшувався периваскулярний набряк.

При гістологічному дослідженні селезінки [186] у тварин із модельованим перитонеальним сепсисом на фоні корекції сироваткою – аналогом АЦС виникало наступне:

а) достатньо велику площу червоної пульпи, помірне розширення та повнокров'я синусоїдів;

б) спостерігалось різке збільшення площі білої пульпи, яке проявлялось формуванням фолікулів;

в) біла пульпа представлена вираженою гіперплазією із значним збільшенням, а в деяких полях зору із переважанням кількості ретикулярних клітин гермінативних центрів периартеріальних ділянок;

г) синусоїди в маргінальних зонах залишались розширеними, із помірною кількістю еритроцитів в їх просвітах.

Таким чином, результати проведеного нами експериментального дослідження у якійсь мірі підтверджує результати нашого видатного співвітчизника О. О. Богомольця, отримані при застосуванні створеної ним антиретикулярної цитотоксичної сироватки [178, 179]. Застосування лікувальної сироватки сприяло різкому зниженню дистрофічних змін в органах детоксикації, загального кровообігу та імунної системи та продовжувало тривалість життя мурчаків, хворих на перитоніт та пролікованих сироваткою.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення патогенетичних особливостей порушень імунної системи і кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис різного ступеня тяжкості, а також розробки в експерименті на тваринах способу лікування перитонеального сепсису аналогом антиретрикулярної цитотоксичної сироватки О. О. Богомольця.

1. У хворих на перитонеальний сепсис різного ступеня тяжкості відбуваються значні зростання про- та протизапальних цитокінів та їхніх співвідношень. При тяжкому сепсисі та септичному шоці - збільшення продукування наступних прозапальних маркерів: фактора некрозу пухлин- $\alpha$  (при сепсисі – у 1,1, тяжкому сепсисі – у 9,2 та септичному шоці - 2,9 рази), інтерлейкіну-1 $\beta$  (при сепсисі – у 2,9 рази, тяжкому сепсисі – у 3,7 рази, септичному шоці – 4,2 рази), інтерлейкіну-6 (при сепсисі – у 8,4 рази, тяжкому сепсисі – у 18,8 рази, септичному шоці – 17,4 рази). Імунна система відповідно реагує підвищенням вироблення протизапального цитокіну інтерлейкіну-10 (при сепсисі – у 1,28 рази, тяжкому сепсисі – у 4,9 рази, септичному шоці – 5,1 рази) та пониженням інтерлейкіну-2 у хворих на тяжкий сепсис та септичний шок (у 1,85 та 1,6 рази). Такі показники свідчать про різну ступінь вираженості септичного стану організму на фоні однакової стимуляції активності факторів природного захисту.

2. Динаміка змін С-реативного білка (зростання у хворих на сепсис – у 77,8 рази, у групі з тяжким сепсисом – у 128,1 рази, а у групі з септичним шоком – у 95,7 рази) та прокальцитоніну (збільшення вмісту у групі із сепсисом – у 213 разів порівняно із контрольною групою, із септичним шоком – у 620 разів, із септичним шоком – у 874,5 рази) при перитонеальному сепсисі можуть слугувати критерієм тяжкості септичного

стану та використовуватись в якості ранніх діагностичних і прогностичних маркерів сепсису.

3. У хворих на перитонеальний сепсис різного ступеня тяжкості відбуваються порушення кисневого балансу на етапах надходження кисню в організм, сполучення його з гемоглобіном, транспортування до тканин та включення у метаболічні процеси. Перитонеальний сепсис характеризується гемічною гіпоксією ( $10,3 \pm 0,6$ ) %, зумовленою як інактивацією гемоглобіну – перетворенням його двоховалентної форми у трьохвалентну ( $5,8 \pm 0,8$ ) %, так і анемією ( $4,5 \pm 0,6$ ) %. Компенсаторні спроможності легенів: СЛГ (мінус  $2,8 \pm 0,2$ ) % та серцево-судинної системи: СЦГ (мінус  $31,4 \pm 2,2$ ) % сприяють надходженню до тканин організму високих об'ємів кисню: ІПКН (мінус  $23,9 \pm 3,1$ ) % для забезпечення енергетичного обміну, підвищеного понад базовий метаболізм, на ( $23,4 \pm 1,4$ ) %.

4. Провідною ознакою тяжкого сепсису є недостатність функції зовнішнього дихання: СЛГ ( $7,8 \pm 0,7$ ) %, що потребує обов'язкової респіраторної підтримки хворим. Для цієї патології характерно зростання ступеня гемічної гіпоксії до ( $16,3 \pm 1,3$ ) % внаслідок утворення як метгемоглобіну: СГГі становить ( $7,9 \pm 0,9$ ) %, так і анемії: СГГа ( $8,4 \pm 0,4$ ) %. За рахунок інтенсифікації роботи серцево-судинної системи: СЦГ (мінус  $45,5 \pm 1,9$ ) %, вищезначені гіпоксії компенсуються; інтегральний показник кисневої недостатності становить (мінус  $21,4 \pm 1,8$ ) %. Інтенсивність енергетичного обміну у хворих підвищена понад базовий метаболізм усього на ( $6,9 \pm 0,5$ ) % внаслідок часткового блокування токсинами аеробного дихання, що підтверджується пониженням артеріо-венозної різниці за киснем та наростанням рівня молочної кислоти до ( $1,9 \pm 0,2$ ) ммоль·л<sup>-1</sup>.

5. У хворих на септичний шок перитонеального генезу домінує серцево-судинна недостатність з клінічними проявами гіпотензії внаслідок різкого падіння загального периферичного судинного опору до



( $97,4 \pm 10,7$ )  $\text{kPa} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{l}^{-1}$ . На фоні гемічної гіпоксії ( $61,4 \pm 2,2$ ) %, зумовленої інактивацією гемоглобіну: СГГі ( $13,4 \pm 1,8$ ) % і анемією: СГГа ( $48,1 \pm 0,2$ ) % та легеневої гіпоксії: СЛГ ( $8,6 \pm 0,3$ ), активація серцево-судинної системи: СЦГ (мінус  $37,5 \pm 7,9$ ) % неспроможна забезпечити транспортування до тканин об'ємів кисню, необхідних для підтримування високого енергетичного обміну. ІПКН становить ( $32,5 \pm 11,1$ ) %. У хворих розвивається вторинна тканинна гіпоксія, підтвердженням чого є венозна гіпоксемія:  $p\text{O}_2\text{в}$  ( $2,9 \pm 0,1$ )  $\text{kPa}$  та киснева заборгованість тканин із підвищенням питомої долі анаеробного дихання та накопиченням молочної кислоти до ( $2,7 \pm 0,2$ )  $\text{ммоль} \cdot \text{l}^{-1}$ , що є передумовою подальшого поширення органної недостатності.

6. В експерименті на мурчаках способом внутрішньоочеревинного введення 3 мл 10 % профільтрованої калової суспензії змодельовано каловий перитоніт та сепсис, який завершувався загибеллю тварин. В органах, забраних у них у передагональному періоді, виявляли грубі морфологічні ушкодження: в печінці різко порушувалась структура часточки, візуалізувалися гострі порушення кровообігу в системі портальної вени у поєднанні із вираженою жировою дистрофією; в нирках наростав спазм судин переважно кіркового шару та помірно збільшувалось кровонаповнення судин строми, що призводило до пониження кровопостачання нефротелію та різкого зниження функції органа; в селезінці спостерігали гіперплазію червоної пульпи із збільшенням кровонаповнення синусоїдів та розвитком набряку перисинусоїдальної строми, зростанням кількості сидерофагів та надостатністю імунної системи (зменшувалась площа білої пульпи).

7. В експерименті на мишах, які померли від змодельованого калового перитоніту ( $2 \text{LD}_{50}$ ), із тканин їхньої селезінки забрано витяжку (аналог АЦС О. О. Богомольця). Емпірично встановлено її дозу ( $0,8$  мл 10 % розчину), яка проявляла захисні властивості у мурчаків зі змодельованим

перитонеальним сепсисом. При її застосуванні летальність становила 33,3 %, порівняно зі 100 % загибеллю контрольних тварин.

Морфологічні зміни тканин печінки у мурчаків, яким вводили сироватку, в порівнянні зі зразками тканин тварин, які загинули від перитонеального сепсису, проявлялися позитивними змінами. У печінці виявляли різке зниження білкової та жирової дистрофії, зменшення венозного застою в системі портальної вени, посилену регенерацію гепатоцитів. В нирці помірно збільшувалось кровонаповнення артеріального русла переважно кіркового шару, значно покращувався стан базальних мембран вивідних каналців, зменшувались дистрофічні прояви в епітеліальних структурах. В селезінці зростала площа білої пульпи, що свідчило про посилення імунного статусу.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для об'єктивізації ступеня тяжкості сепсису перитонеального генезу та його динаміки у хворих доцільно визначати концентрацію С-реактивного білка та прокальцитоніну.

2. Концентрація про- та протизапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-2) може бути маркером стадії патогенезу перитонеального сепсису. Характер їхніх змін: кількісних (концентрація медіаторів) і якісних (їхніх співвідношень) дозволяє визначити тяжкість септичного стану та прогнозувати його подальший розвиток.

3. При оцінюванні ефективності функціонування кисневого балансу у хворих на перитонеальний сепсис доцільно застосовувати методику дослідження, яка базується на виокремленні окремих видів гіпоксій (ступеня гемічної гіпоксії, зумовленої інактивацією гемоглобіну – СГГі та анемією – СГГа; ступеня легеневої гіпоксії – СЛГ; ступеня циркуляторної гіпоксії – СЦГ; інтегрального показника кисневої недостатності – ПІКН).

4. Для вимірювання кисневої ємності крові та вмісту кисню у крові хворих на сепсис слід враховувати не лише показники рівня гемоглобіну та сатурації артеріальної крові, а й функціональну ефективність цього гемоглобіну – вміст його неактивної, окисленої форми (метгемоглобіну). Відповідно, при виставленні показань для проведення хворим трансфузійної терапії слід орієнтуватися не лише на показник рівня гемоглобіну, а і його функціональну активність.

5. Оцінювання ефективності функціонування серцево-судинної системи у хворих на сепсис за рутинними показниками гемодинаміки не буде достовірним без урахування інтенсивності тканинного метаболізму. У ряді випадків високий артеріальний тиск може бути спричинений підвищенням серцевого викиду як компенсаторної реакції організму для забезпечення надходження до тканин кисню в більших об'ємах.

Для оптимізації забезпечення тканинного метаболізму можна:

а) збільшити доставку кисню:

– трансфузією повноцінних у функціональному відношенні еритроцитів;

- оптимізацією оксигенотерапії, штучної вентиляції легенів;

- покращенням системного кровообігу та мікроциркуляції;

б) зменшити потребу тканин у кисні:

- нормалізацією температури тіла;

- проведенням адекватного знеболювання;

- переведенням хворого у стан седації або наркотичного сну;

в) оптимізувати використання кисню тканинами (застосуванням антигіпоксантів).

В інших випадках така неоправдана гіпердинамічна реакція організму може призвести до декомпенсації серцево-судинної системи. Рутинне застосування симпатоміметиків для стабілізації артеріального тиску, активуючи тканинний метаболізм, сприяє такій декомпенсації.

6. Корекція гіпотензії у хворих на септичний шок повинна базуватися на результатах вимірювань загального периферичного опору судин: при його підвищенні понад норму ( $>140,0 \text{ кПа} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{л}^{-1}$ ) для стабілізації гемодинаміки застосовувати інфузійно-трансфузійну терапію, і тільки при його пониженні ( $<120,0 \text{ кПа} \cdot \text{с}^{-1} \cdot \text{л}^{-1}$ ) використовувати симпатоміметичні засоби.

7. Інтенсивна терапія хворих на перитонеальний сепсис різного ступеня тяжкості повинна бути динамічною, а її тактика базуватися на безпосередніх результатах досліджень концентрації С-реактивного білка, прокальцитоніну, про- та протизапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IL-2), особливостей порушень кисневого балансу та динаміки їхніх змін у результаті корекції.

8. Розроблена в експерименті сироватка, отримана із витяжки селезінки хворих на перитоніт мишей – аналог АЦС О.О.Богомольця – у дозі 0,8 мл 10 % розчину показала свою лікувальну ефективність для мурчаків із перитонеальним сепсисом, що зумовлює доцільність проведення подальших наукових досліджень з ймовірністю подальшого її застосування у клінічній практиці.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. King EG, Bauza GJ, Mella JR, Remick DG. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory Investigation*. 2014;94:4-12.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;8:801-10.
3. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96.
4. Сидорчук Р. Абдомінальний сепсис. Чернівці: Вид-во при Бук. держ. мед. ун-ті; 2006. 342 с.
5. Mandell G, Bennett J, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone. Philadelphia. 2009;7:1320.
6. Криворучко ІА. Діагностика та комплексне лікування хворих на абдомінальний сепсис. *Укр. ж. хірургії*. 2009;1:77-80.
7. Дроняк ММ. Абдомінальний сепсис. *Український журнал хірургії*. 2008;1:100-4.
8. Сидорчук РІ. Абдомінальний сепсис: сучасний стан проблеми. *Бук. мед. вісник*. 2002;3:234-7.
9. Quartin AA. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. *JAMA*. 1997;277:1058-63.
10. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228.
11. Vollmar B. Pathophysiological basis of surgery-linked sepsis. *Chirurg*. 2011;82(3):199-207.

12. Hernández-Palazón J, Fuentes-García D, Burguillos-López S. Analysis of organ failure and mortality in sepsis due to secondary peritonitis. *Med Intensiva*. 2013;37(7):461-7.
13. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. *Immunity*. 2014;40(4):463-75.
14. Криворучко ІА. Хірургічне лікування хворих з приводу абдомінального сепсису. *Клінічна хірургія*. 2014;8:34-8.
15. Pachot A, Cazalis MA, Venet F. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppressant. *Journal of Immunology*. 2008;180:6421-9.
16. Zhang Y, Zhou Y, Lou J. PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction. *Critical Care Medicine*. 2010;14:220-5.
17. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: a harmful biomarker and a therapeutic target. *British Journal of Pharmacology*. 2010;159:253-64.
18. XiaoZ, WilsonC, RobertsonHL. Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury – ascoping review. *Critical Care*. 2015;19:373.
19. VanRuler O, Kiewiet JJS, vanKetel RJ, Boormeester MA. Initial microbial spectrum in severe secondary peritonitis and relevance for treatment. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;31:671-82.
20. Плитка ОВ. Показники цитокінів та біомаркерів запалення у хворих на перитонеальний сепсис із різним ступенем тяжкості. *Львівський клінічний вісник*. 2023;2(42):31-5.
21. Біловол ОМ, Кравчун ПГ, Бабаджан ВД. Харків: Гриф; 2011. 550 с.

22. Ivady B, Béres BJ, Szabó D. Recent advances in sepsis research: novel biomarkers and therapeutic targets. *Current Medicinal Chemistry*. 2011;18(21):3211-25.
23. Chalupka AN. The economics of sepsis. *Critical Care Medicine*. 2012;28:57-76.
24. Kamble RS, Singh M, Jaiswa IY. Prognostic factors in perforative peritonitis: an observational study. *International Surgical Journal*. 2016;3(3):1082-92.
25. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Int. Care Med*. 2008;36(1):296-327.
26. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Journal of Antimicrobials and Chemotherapy*. 2011;66:33-40.
27. Wagner JA, Williams SA, Webster CJ. Biomarkers and surrogate end points for fit-for-purpose development and regulatory evaluation of new drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007;81:104-7.
28. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2013;50(1):23-36.
29. Kon K, Rai M. *Microbiology for Surgical Infections: Diagnosis, Prognosis and Treatment*. Elsevier. 2014;1:324.
30. Wu HP, Chung K, Lin CY, Jiang BY, Chuang DY, Liu YC. Associations of T helper 1, 2, 17 and regulatory T lymphocytes with mortality in severe sepsis. *Inflamm Res*. 2013;62(8):751-763.
31. Chow AW, Evans GA, Nathens AB. Canadian Practice Guidelines for Surgical Intra-Abdominal Infections. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2010;21(1):11-37.



32. Faist E, Rietschel ET, Wagner H. The mechanisms of host defense dysfunction following shock and trauma. *Pathology of Septic Shock – Heidelberg: Springer-Verlag*, 1996;1:259-74.

33. Delano MJ, Moldawer LL. Magic bullets and surrogate biomarkers circa 2009. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1796-8.

34. Eckmann C, Sanchez Garcia M. Monitoring treatment response in abdominal sepsis with procalcitonin—if only! *Critical Care*. 2013;17:1017.

35. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohé J, Venet F, Debard A-L et al. Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32:1175-83

36. Riche F, Gayat E, Collet C. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis. *Critical Care*. 2013;17:201.

37. Siwei S, Yi W, Wei H, Kangcai W, Mi Ya, Qilong Ya, Qinghua Z. Melamine N-oxide based self-assembled energetic materials with balanced energy & sensitivity and enhanced combustion behavior. *Chemical Engineering Journal*. 2020;395:125114.

38. Казмирчук ВЕ, Мальцев ДВ. Иммуноглобулины и иммуноглобулинотерапия. Издание второе, дополненное и переработанное. Київ: Феникс; 2012. 208 с.

39. Bassetti M. Antimicrobial resistance in the next 30 years, humankind, bugs and drugs: a visionary approach. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(10):1464-75.

40. Batra P, Batra R, Utaal MS. POSSUM scoring system for predicting prognosis in patients of perforation peritonitis. *International Surgical Journal*. 2016;3(4):2115-9.

41. Berrios-Torres SI. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection. *Journal of the American Medical Association. Surgery*. 2017;152(8):784-91.

42. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, Sakka SG, Thamm OC, Paffrath T, et al. Epidemiology and Risk Factors of Sepsis after Multiple Trauma. An Analysis of 29,829 Patients From the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. *Crit. Care Med.* 2011;39(4):621-8.

43. Wang L, Zhao H, Wang D. Inflammatory cytokine expression in patients with sepsis at an intensive care unit. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018;16(3):2126-31.

44. Chi HW, Yang YS, Shang ST. *Candida albicans* versus non-*albicans* bloodstream infections: The comparison of risk factors and outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2011;44(5):369-75.

45. Fang X, Wang Z, Yang J. Clinical Evaluation of Sepsis-1 and Sepsis-3 in the Intensive Care Unit. *Chest.* 2018;153(5):1169-76.

46. Baoli C, Zhongwang L, Jingya W. Comparison of the Performance Between Sepsis-1 and Sepsis-3 in ICU in China: A Retrospective Multicenter Study. *Shock.* 2017;48(3):301-6.

47. Poutsiaka DD, Porto M, Perry W. Comparison of the Sepsis-2 and Sepsis-3 Definitions of Sepsis and Their Ability to Predict Mortality in a Prospective Intensive Care Unit Cohort. *Open Forum. Infectious Diseases.* 2017;4(1):602.

48. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L. Complicate intra-abdominal infections in a world wide context: an observational prospective study (CIAOW Study). *World Journal of Emergency Surgery.* 2013;8:1.

49. Sartelli M, Catena F, Di Saverio S. Current concept of abdominal sepsis: World Society of Emergency Surgery position paper. *World Journal of Emergency Surgery.* 2014;9:22.

50. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Critical Care.* 2013;17:70.

51. Daniel R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basics right (an intensivist's perspective). *Journal of Antimicrobials and Chemotherapy*. 2011;66(2):11-23.

52. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2010;15:50.

53. Hecker A, Uhle F, Schwandner T. Diagnostics, therapy and outcome prediction in abdominal sepsis: current standards and future perspectives. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2014;399(1):11-22.

54. Dietch ZC, Shah PM, Sawyer RG. Advances in Intra-abdominal Sepsis: What Is New? *Current Infectious Disease Reports*. 2015;17:40.

55. Hotchkiss RS, Mazer MB, Caldwell C, Hanson J, Mannion D, Turnbull IR, Drewry A, Osborne D, Walton A, Blood T, Moldawer LL, Brakenridge S, Remy KE. A Whole Blood Enzyme-Linked Immunospot Assay for Functional Immune Endotyping of Septic Patients. *J Immunol*. 2021;206(1):23-36.

56. Le Tulzo Y, Pangault C, Gacouin A, Guilloux V, Tribut O, Amiot L, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002;18(6):487-94.

57. Ballus J, Lopez-Delgado JC, Sabater-Riera J. Factors Associated with the Development of Tertiary Peritonitis in Critically Ill Patients. *Surgical Infections*. 2017;18(5):588-95.

58. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD. Procalcitonin and interleukin-6 in the diagnosis of early-onset sepsis of the neonate. *Acta Paediatr*. 2003;92(2):243-45.

59. Wunder C, Eichelbronner O, Roewer N. Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE II SAPS II. *Inflamm Res*. 2004;53(3):158-63.

60. Dani T, Ramachandra L, Nair R, Sharma D. Evaluation of prognosis in patients with perforation peritonitis using Mannheims peritonitis index. *International Journal of Scientific and Research Publications*. 2015; 5(5):1-35.

61. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Braun GG, Radespiel-Troeger M Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis. *J Crit Care*. 2011;26(1):54-64.

62. VanRuler O, Kiewiet JJS, Boer R. Failure of available scoring systems to predict ongoing infection in patients with abdominal sepsis after their initial emergency laparotomy. *British Medical College. Surgery*. 2011;23:38.

63. Fomin PD, Matviychuk OB, Korniychuk OP. Microbiological spectre after tiary peritonitis as a component of its diagnostic and treatment. *EUREKA: Healthsciences*. 2017;6:10-8.

64. Goff DA. Global call from five countries to collaborate in antibiotic stewardship: united we succeed, divided we might fail. *Lancet. Infectious Diseases*. 2017;17(2):56-63.

65. Guan J, Lin Z, LueH. Dynamic change of procalcitonin, rather than concentration itself, is predictive of survival in septic shock patients when beyond 10ng/ml. *Shock*. 2011;36:570-4.

66. Бондаренко Ю, Баліцька О, Габор Г, Антонишин І. Association between proinflammatory cytokines and chronic generalized periodontitis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Azerbaijan medical journal* . 2019;4:19-24.

67. Hasibeder W, Halabi M. Candida peritonitis. *Minerva Anesthesiology*. 2014;80(4):470-81.

68. Almansa R, Wain J, Tamayo E. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis. *Critical Care*. 2013;17:109.

69. Bloos F, Thomas D, Rüdell H. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Critical Care*. 2014;18:42.

70. Kruttgen A, Rose-John S. Interleukin-6 in sepsis and capillary leakage syndrome. *Journal of interferon & cytokine research*. 2012;10:62-9.

71. Litchkofski R. Infectious Diseases. Complicated Intra-abdominal Infections: Diagnosis and Treatment. *Critical Care*. 2015;16:2-15.

72. Loganathan A. Intra-abdominal sepsis. *Surgery*. 2015;33(11):553-8.

73. Sartelli M, Catena F, Fikri M. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the World Society of Emergency Surgery 2016 Consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017;12:22.

74. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *Journal of Thoracic Diseases*. 2017;9(4):943-5.

75. Бондаренко Ю, Баліцька О, Габор Г. Активність гуморальної ланки адаптивної імунної системи у хворих на хронічний генералізований пародонтит і цукровий діабет 2 типу. *Клінічна стоматологія*. 2019;3:62-7.

76. Girardis M, Alhazzani W, Rasmussen BS. What's new in oxygen therapy? *Intensive Care Med*. 2019;45(7):1009-11.

77. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, et al. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316(15):1583.

78. Zhen C, Zhen-qi Z, Qing M, Lei Ya, Hongwei Ya, Guangbin C, et al. A potential insensitive-highly-energetic material through conjugation-promoted N-oxidation strategy. *Chemical Engineering Journal*. 2022;436:122331.

79. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: Sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care*. 2004;8:462.

80. Плитка ОВ. Кисневий баланс при перитонеальному сепсисі. В матеріали підсумкової LIV науково-практичної конференції Здобутки

клінічної та експериментальної медицини; 2021 червень 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 86.

81. Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(4):1043-47.

82. Raat NJ, Verhoeven AJ, Mik EG, Gouwerok CW, Verhaar R, Goedhart PT, et al. The effect of storage time of human red cells on intestinal microcirculatory oxygenation in a rat isovolemic exchange model. *Crit Care Med.* 2005;33:39-45.

83. Coopersmith CM, Wunsch H, Fink MP, Linde-Zwirble WT, Olsen KM, Sommers MS, et al. A comparison of critical care research funding and the financial burden of critical illness in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40(4):1072-9.

84. Долгих ВГ, Гирш АО, Гирш ЯВ. Влияние эфферентной терапии на кислородтранспортную функцию крови при разлитом гнойном перитоните у больных сахарным диабетом. *Анестезиология и реаниматология.* 2001;3:38-41.

85. Гончар МГ, Федорчук АМ, Зеленецький РЗ. Деякі аспекти патогенезу гострого перитоніту. *Клін. хірургія.* 1996;2-3:16-7.

86. Stolmeijer R, ter Maaten JC, Zijlstra JG, Ligtenberg JJM. Oxygen therapy for sepsis patients in the emergency department: a little less? *Eur J Emerg Med.* 2014;21(3):233-5.

87. Carr AC, Spencer E, Mackle D, Hunt A, Judd H, Mehrtens J, et al. The effect of conservative oxygen therapy on systemic biomarkers of oxidative stress in critically ill patients. *Free Radic Biol Med.* 2020;160:13-8.

88. Jouffroy R, Saade A, Saint Martin LC, Philippe P, Carli P, Vivien B. Prognosis value of partial arterial oxygen pressure in patients with septic shock subjected to pre-hospital invasive ventilation. *Am J Emerg Med.* 2019; 37(1):56-60.

89. Nishimoto K, Umegaki T, Ohira S, Soeda T, Anada N, Uba T, et al. Impact of permissive hypoxia and hyperoxia avoidance on clinical outcomes in septic patients receiving mechanical ventilation: a retrospective single-center study. *BioMed Res Int.* 2021;12:1-10.

90. Martín-Fernández M, Heredia-Rodríguez M, González-Jiménez I, Lorenzo-López M, Gómez-Pesquera E, Poves-Álvarez R, et al. Hyperoxemia in postsurgical sepsis/septic shock patients is associated with reduced mortality. *Crit Care.* 2022;26(1):4.

91. Young P, Mackle D, Bellomo R, Bailey M, Beasley R, Deane A, et al. Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with sepsis: a post hoc analysis of data from the intensive care unit randomized trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX). *Intensive Care Med.* 2020;46(1):17-26.

92. Popoff B, Besnier E, Dureuil B, Veber B, Clavier T. Effect of early hyperoxemia on mortality in mechanically ventilated septic shock patients according to Sepsis-3 criteria: analysis of the MIMIC-III database. *Eur J Emerg Med.* 2021;28(6):469-75.

93. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8.

94. Sjöberg F, Singer M. The medical use of oxygen: a time for critical reappraisal. *J Intern Med.* 2013;274(6):505-28.

95. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 Update. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):42.

96. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and Clinical Implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(1):20-32.

97. Mauri T, Spinelli E, Pavlovsky B, Grieco DL, Ottaviani I, Basile MC, et al. Respiratory drive in patients with sepsis and septic

shock: modulation by high-flow nasal cannula. *Anesthesiology*. 2021;135(6):1066-75.

98. Pannu SR. Too much oxygen: hyperoxia and oxygen management in mechanically ventilated patients. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:16-22.

99. Ni YN, Wang YM, Liang BM, Liang ZA. The effect of hyperoxia on mortality in critically ill patients: a systematic review and meta analysis. *BMC Pulm Med*. 2019;19:53.

100. Page D, Ablordeppey E, Wessman BT, Mohr NM, Trzeciak S, Kollef MH, et al. Emergency department hyperoxia is associated with increased mortality in mechanically ventilated patients: a cohort study. *Crit Care*. 2018;22:9.

101. Carrim N, Arthur JF, Hamilton JR, Gardiner EE, Andrews RK, Moran N, et al. Thrombin-induced reactive oxygen species generation in platelets: a novel role for protease-activated receptor 4 and GPIIb/IIIa. *Redox Biol*. 2015;6:640-7.

102. Alhamdi Y, Toh CH. Recent advances in pathophysiology of disseminated intravascular coagulation: the role of circulating histones and neutrophil extracellular traps. *F1000Res*. 2017;6:2143.

103. Buico A, Cassino C, Ravera M, Betta PG, Osella D. Oxidative stress and total antioxidant capacity in human plasma. *Redox Rep*. 2009;14:125-31.

104. Stolmeijer R, Bouma HR, Zijlstra JG, Drost-de Klerck AM, Ter Maaten JC, Ligtenberg J. A systematic review of the effects of hyperoxia in acutely ill patients: should we aim for less? *Biomed Res Int*. 2018;8:e021758.

105. Dahl RM, Grønlykke L, Haase N, Holst LB, Perner A, Wetterslev J, et al. Variability in targeted arterial oxygenation levels in patients with severe sepsis or septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59:859-69.



106. Bar-Or D, Carrick MM, Mains CW, Rael LT, Slone D, Brody EN. Sepsis, oxidative stress, and hypoxia: are there clues to better treatment? *Redox Rep* .2015;20:193-7.

107. Perner A, De Jong A, Shankar-Hari M. Trials on oxygen supplementation in sepsis: better late than never. *Intensive Care Med*. 2020;46:116-8.

108. Гнатів ВВ. Порушення артеріалізації крові у хворих на проривну виразку шлунка і дванадцятипалої кишки. *Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва*. 2002;4:58-61.

109. Zhang Z, Ji X. Quadratic function between arterial partial oxygen pressure and mortality risk in sepsis patients: an interaction with simplified acute physiology score. *Sci Rep*. 2016;6:35133.

110. Nikitopoulou TS, Papalimperi AN. The inspiring journey of hyperbaric oxygen therapy, from the controversy to the acceptance by the scientific community. *Health Sci J*. 2015;9:1.

111. Гнатів ВВ, Солтані РЕ. Особливості порушень кисневого балансу у хворих на синдром обструктивного апное сну на етапі артеріалізації крові організмом. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2020;1(90):65-6.

112. Hedetoft M, Garred P, Madsen MB, Hyldegaard O. Hyperbaric oxygen treatment is associated with a decrease in cytokine levels in patients with necrotizing soft-tissue infection. *Physiol Rep*. 2021;9:e14757.

113. Taylor MD, Tibby SM. Sometimes more is not always better: ScvO<sub>2</sub> monitoring in pediatric sepsis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1264-6.

114. Гнатів ВВ. Спосіб дослідження кисневого балансу. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2003;1:22-8.

115. Гнатів ВВ. Тканинне дихання у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки, ускладнену пенетрацією. *Львівський медичний часопис*. 2002;4:54-7.

116. Гнатів ВВ. Поступлення кисню до тканин та клітинне дихання у хворих при різних класах крововтрат виразкового генезу. Шпитальна хірургія. 2004;1:41-4.

117. Гнатів ВВ, Басистюк П, Беденюк АД. Особливості порушень сатурації артеріальної крові у хворих з шлунково-кишковою кровотечею. Наук. вісник Ужгородського ун-ту. 2003;19:105-8.

118. Гнатів ВВ. Спосіб безперервної тривалої шлункової оксигенотерапії (аутоексперимент). Експ. та клін. фізіологія і біохімія. 2003;1:66-70.

119. Гонський ЯІ, Гнатів ВВ. Роль гіпоксії та протонного механізму парієтальних клітин у виникненні стресових і пептичних виразок; захисний і лікувальний ефект шлункової оксигенотерапії. Медична хімія. 2003;3:18-22.

120. Гнатів ВВ. Новий метод діагностики виду та ступеня гіпоксій. Реєстр № 163/17/02. Реєстри галузевих нововведень за 2002 р. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2002;3:79.

121. Гнатів ВВ, Кузів БП, Хмарук ЮМ, Савчук ОЮ. Енергетичний обмін у хворих при наркозі та в післяопераційному періоді. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2002;2:64-5.

122. Panditrao MM, Panditrao MM. Optimizing oxygen delivery in sepsis: a review. Adesh Univ J Med Sci Res. 2019;1:8-15.

123. Angus DC. Oxygen Therapy for the Critically Ill. N Engl J Med. 2020;382(11):1054-1056.

124. Pham T, Rubenfeld GD. Fifty years of research in ARDS. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome. A 50th birthday review. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:860-70.

125. Siemieniuk RAC, Chu DK, Kim LH, Guell-Rous MR, Alhazzani W, Soccia PM, et al. Oxygen therapy for acutely ill medical patients: a clinical practice guideline. BMJ. 2018;363:k4169.

126. Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, Bosman RJ, Juffermans NP, de Wilde RB, et al. Effectiveness and clinical outcomes of a two-step implementation of conservative oxygenation targets in critically ill patients: a before and after trial. *Crit Care Med.* 2016;44:554-63.

127. Collins JA, Rudenski A, Gibson J, Howard L, O'Driscoll R. Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe (Sheff).* 2015;11:194-201.

128. Сікіринська ДО, Гудима АА, Господарський ІЯ, Походун КА. Вплив краніоскелетної травми, ускладненої крововтратою, на активність процесів цитолізу та ендогенної інтоксикації в ранній період у щурів з різною резистентністю до гіпоксії. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука.* 2021;2:33-40.

129. Dzyubanovsky IY, Verveha BM, Pidruchna SR, Melnyk NA, Hudyma AA. Dynamics of indicators of oxidative modification of proteins under the experimental peritonitis against diabetes mellitus. *Medical and Clinical Chemistry.* 2019;2:49-54.

130. Beachey W. *Respiratory care anatomy and physiology: Foundations for Clinical Practice.* St. Louis (MO): Elsevier; 2018. 480 p.

131. Gamarra Y, Santiago FC, Molina-López J, Castaño J, Herrera-Quintana L, Domínguez Á, et al. Pyroglutamic acidosis by glutathione regeneration blockage in critical patients with septic shock. *Crit Care.* 2019;23:162.

132. Bar-Or D, Bar-Or R, Rael LT, Brody EN. Oxidative stress in severe acute illness. *Redox Biol.* 2015;4:340.

133. Baldim LB, Nejo R Jr, Souza ME, Gomes MC, Picinato MA, Fina CF, Castro-e-Silva O. Effect of hyperbaric oxygen therapy on liver function during intermittent ischemia. *Acta Cir Bras.* 2013;28(1):61-5.

134. Van De Water JM. Oxygen delivery should be maximized in seriously ill patients. *Crit.Care Internal.* 1995;9(10):8-9.

135. Guven A, Gundogdu G, Vurucu S, Uysal B, Oztas E, Ozturk H, et al. Medical ozone therapy reduces oxidative stress and intestinal damage in an experimental model of necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *J Pediatr Surg.* 2009;44:1730.
136. Yamanel L, Kaldirim U, Oztas Y, Coskun O, Poyrazoglu Y, Durusu M, et al. Ozone therapy and hyperbaric oxygen treatment in lung injury in septic rats. *Int J Med Sci.* 2011;8:48-55.
137. Ozturk A, Yamanel L, Ozenc S, Ince M, Simsek K, Comert B, et al. Comparison of the effects of hyperbaric oxygen and normobaric oxygen on sepsis in rats. *Arch Clin Exp Surg.* 2016;5:7-12.
138. KingsleyMK, BallambattuVB. Differential Paradigms in Animal Models of Sepsis. *Current Infectious Disease Reports.* 2016;18(9):26.
139. Buras JA, Holzmann B, Sitkovsky M. Animal models of sepsis: Setting the stage. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2005;4:854-65.
140. HendrikF, Bruckner UB, Spiegel HU. Animal models of sepsis. *Journal of Investigative Surgery.* 2013;14(4):195-212.
141. Pomerat CM, Anigstein L. Anti-Reticular Immune Serum: Its Action Demonstrated by Tissue Culture Technique. *SCIENCE.* 1944;100:456.
142. Neiman Is. Antireticular cytotoxic serum (ACS of Bogomolets). *Chic Med Sch Q.* 1947;8(3):11.
143. Горячковський АМ. Клінічна біохімія в лабораторній діагностиці. Одеса: Екологія; 2005. 616 с.
144. Шевченко ТМ, Полушкін ПМ. Основи загальної клінічної лабораторної діагностики. Д.: ДНУ; 2016. 138 с.
145. Lang RM, Badano RP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernando L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2015;28(1):1-39.

146. Брудная ЕМ. Функціональні методи дослідження серцево-судинної системи і зовнішнього дихання. Київ: Здоров'я; 1975. с. 95-183.

147. Шмалей СВ, Гасюк ОМ, Головченко ІВ, Редька ІВ. Фізіологія вищої нервової діяльності. Методичні рекомендації. Херсон: ХДУ; 2007. 58 с.

148. Березовский ВА. Словарь-справочник по физиологии и патофизиологии дыхания. К.: Наукова думка; 1984. 256 с.

149. Эдвард Ван Лир, Клиффорд Стикней. Гипоксия: Пер. с англ. М.: Медицина; 1976. 366 с.

150. Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- $\gamma$ : receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3):701.

151. Ординський ЮМ, Денефіль ОВ. Зміни біохімічних показників і функціональної активності серця високо – і низькостійких до гострої гіпоксичної гіпоксії щурів різної статі при іммобілізаційному стресі. *Медична та клінічна хімія.* 2018;20(3):138-42.

152. Мельниченко ОП, Якименко ІЛ, Шевченко РЛ. Статистична обробка експериментальних даних. Біла Церква: Білоцерк. Держ. Аграрний унів.; 2006. 35 с.

153. Лапач СН, Чубенко АВ, Бабич ПН. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К: Морион. 2001. 408 с.

154. Плитка ОВ. Маркери імунного дисбалансу при перитонеальному сепсисі. В: Матеріали XII Науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм II Галицькі читання; 2020 жовтень 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 87-88.

155. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013;41(5):1167-74.

156. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1629-38.

157. Schorr CA, Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: past, present and future. *Trends Mol Med.* 2014;20(4):192-4.

158. Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(6):1491-501.

159. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862-74.

160. Bosmann M, Ward PA. The inflammatory response in sepsis. *Trends Immunol.* 2013;34(3):129-36.

161. Конопельнюк ВВ, Галенова ТІ, Богданова ОВ, Остапченко ЛІ. Рівень інтерлейкіну-1 $\beta$  та інтерлейкіну-6 у сироватці крові щурів за умов експериментального цукрового діабету 2 типу. *Фізика живого.* 2010;18(1):114-7.

162. Плитка ОВ, Гнатів ВВ. Імунодіагностика перитонеального сепсису. *Здобутки клініч. і експерим. медицини.* 2022;(4):18-25.

163. Hotchkiss RS, Sherwood ER. *Immunology.* Science. 2015;347(6227):1201-2.

164. Плитка ОВ. Порушення імунної системи, що виникають при перитонеальному сепсисі. В: *Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю Актуальні*

питання клінічної медицини; 2020 листопад 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020. с. 172.

165. Delano MJ, Thayer T, Gabrilovich S, Kelly-Scumpia KM, Winfield RD, Scumpia PO, et al. Sepsis induces early alterations in innate immunity that impact mortality to secondary infection. *J Immunol.* 2011;186(1):195-202.

166. Плитка ОВ. Імунний дисбаланс при перитонеальному сепсисі. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 червень 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 41.

167. Guo Y, Yang H, Gao W, Ma C, Li T. Combination of biomarkers in predicting 28-day mortality for septic patients. *Journal of the College of Physicians and Surgeons.* 2018;28(9):672-6.

168. Зильбер АП. Этюды респираторной медицины. М.: МЕД-пресс-информ; 2007. 792 с.

169. Марино П. Водно-электролитные расстройства. В: Интенсивная терапия (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР-Медицина; 1998. 768 с.

170. Савельев ВС, Гельфанд БР. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клиничко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика. М.: Литтерра; 2006. 176 с.

171. Колчинская АЗ. Вторичная тканевая гипоксия. К.: Наукова думка; 1983. 139 с.

172. Гнатів ВВ, Плитка ОВ. Кисневий баланс у хворих на перитонеальний сепсис. Шпитальна хірургія Журнал ім. Л Я Ковальчука. 2023;(2):16-22.

173. Дроняк ММ. Особливості лікування хворих з приводу післяопераційного перитоніту, ускладненого абдомінальним сепсисом. Клінічна хірургія. 2012;5:36-9.

174. Симодейко АА,Скрипинець ЮП, Філіп СС, Патьо ВП. Динаміка показників гуморального та клітинного імунітету при комплексному лікуванні перитоніту із застосуванням регіонарної ендолімфатичної комбінованої терапії. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2006;5(1):28-30.

175. Дейкало ІМ, Шідловський ВО, Махніцький АВ. Динаміка цитокінів у хворих на гострий абдомінальний сепсис на фоні імунокорекції ронколейкіном. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2012;11(2):58-60.

176. Кавин ВО. Зміни еритроноу у хворих на гострий перитоніт та їх лікування. Український Журнал Хірургії. 2009;5:101-2.

177. Palacios Macedo J. The antireticular cytotoxic serum (serum ACS) from A. Bogomolets; results that I have obtained with his employment. Medicina (Mex). 1946;26(517):409-20.

178. Miagkaia IP. Bogomolets' antireticular cytotoxic serum as a means of pathogenetic therapy for various diseases. Patol Fiziol Eksp Ter. 1981;(2):39-46.

179. Spivak MIa, Karpov OV, Antonenko SV, Barbasheva OV, Kvielienkova KI, Voloshchenko IuV. The depression of the reproduction of the human immunodeficiency virus by the use of Bogomolets antireticular cytotoxic serum. Mikrobiol Z. 1997;59(5):57-61.

180. Suttinger H. Extent of indication and method of application of the so-called Bogomolets' serum (antireticular cytotoxic serum). Hippokrates. 1953;24(4):120-4.

181. Starr ME, Steele AM, Saito M, Hacker BJ, Evers BM, Saito H. A new cecal slurry preparation protocol with improved long-term reproducibility for animal models of sepsis. PLo S One. 2014;9(12):e115705.

182. Parker SJ, Watkins PE. Experimental models of gram-negative sepsis. Br J Surg. 2001;88(1):22-30.



183. Shrum B, Anantha R, Xu S, Donnelly M, Haeryfar SM, McCormick JK, et al. A robust scoring system to evaluate sepsis severity in an animal model. *BMC Res Notes*. 2014;7:233.

184. Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2564-77.

185. Lyubovich O, Marushchak M, Krynytska I, Habor H, Klishch I. Peculiarities of Immune Profile in Blood of Rats in the Dynamics of Immobilization Stress on the Background of Hypothyroidism. *Georgian Med News*. 2019;(287):114-8.

186. Hnativ VV, Plytka OV. Simulation of peritoneal sepsis and its treatment with serum in an experiment: peculiarities of morphological disorders of liver, spleen and kidney tissues. *Rep Morphol*. 2023;29(2):38-44.

187. Lewis AJ, Seymour CW, Rosengart MR. Current Murine Models of Sepsis. *Surg Infect*. 2016;17(4):385-93.

188. Dejager L, Pinheiro I, Dejonckheere E, Libert C. Cecal ligation and puncture: the gold standard model for polymicrobial sepsis? *Trends Microbiol*. 2011;19(4):198-208.

189. Дзюбановський ІЯ, Вєрвега БМ, Продан АМ, Ковальчук АА. Експериментальне обґрунтування розвитку синдрому поліорганної недостатності на основі динаміки морфологічних змін внутрішніх органів при гострому поширеному перитоніті. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;8(3):43-8.

190. Garrido M, Escobar C, Zamora C, Rejas C, Varas J, Párraga M, et al. Bile duct ligation in young rats: A revisited animal model for biliary atresia. *Eur J Histochem*. 2017;61(3):2803.

191. Bosoi CR, Oliveira MM, Ochoa-Sanchez R, Tremblay M, Ten Have GA, Deutz NE, et al. The bile duct ligated rat: A relevant model to study muscle mass loss in cirrhosis. *Metab Brain Dis*. 2017;32(2):513.

192. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14(1):15.

193. Barrata JL, Ngo A, Lopez B. Cellular Organization of Normal Mouse Liver: A Histological, Quantitative Immunocytochemical, and Fine Structural Analysis. *Histochemistry and Cell Biology*. 2009;131(6):713-26.

194. Плитка ОВ. Структурні зміни печінки при моделюванні перитонеального сепсису у тварин, зокрема у мурчаків. В: Матеріали підсумкової LV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 червень 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 101.

195. Плитка ОВ. Структурні зміни нирок при моделюванні перитонеального сепсису у тварин, зокрема у мурчаків. В: Матеріали підсумкової LVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 червень 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 1355.

196. Malarkey DE, Johnson K, Ryan L. New Insights into Functional Aspects of Liver Morphology. *Toxicologic Pathology*. 2005;33:27-34.

197. Marcos R, Monteiro AF, Rocha E. The use of design-based stereology to evaluate volumes and numbers in the liver: a review with practical guidelines. *J. of anatomy*. 2012;220:303-17.

198. Sheiko VD, Kasian VV, Cherkun OY, Tkachenko OA. Efficiency of drainage of ascit-peritonitis in different difficulty of acute pancreatitis. *Світ медицини і біології*. 2016;71(1):69-72.

199. Черкун ОЮ, Шейко ВД, Ситнік ДА, Крижановський ОА. Прогностичне значення біохімічних маркерів при гнійно-септичних ускладненнях гострого тяжкого панкреатиту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019;19(2):66.

200. Шейко ВД, Кас'ян ВВ, Черкун ОЮ, Ситнік ДА. Хірургічна тактика при гострому панкреатиті, що ускладнений асцит перитонітом. Запорізький медичний журнал. 2019;4(115):522-7.

201. Oliynyk O, Barg W, Slifirczyk A, Oliynyk Y, Gurianov V, Rorat M. Efficacy of tocilizumab therapy in different subtypes of COVID-19 cytokine storm syndromen. Viruses. 2021;13(6):1067.

202. Oliynyk OV, Rorat M. Oxygen metabolism markers as predictors of mortality in severe COVID-19. International Journal of Infectious Diseases. 2021;103:452-6.

203. Олійник ОВ, Емяшев ОВ, Креньов КЮ, Олійник ЯВ, Сліфірчик А, Перевізник Б. Порівняльна характеристика впливу неінвазивної й інвазивної вентиляції легенів на перебіг сепсису. Клінічна хірургія. 2020 January/February;87(1-2):39-42.

204. Dzyubanovsky IYa, Kovalchuk AA, Prodan AM, Dzhyvak VH, Badiuk NS. Endogenous intoxication in simulated experimental fecal peritonitis. Pharmacology online. 2021;3:1458-62.

205. Гринев МВ. Некротизирующий фасциит. СПб.: Гиппократ; 2008. 120 с.

206. Глумчер ФС, Чопяк ВВ, Федоров ВЮ. Сепсис, патогенез, імунодіагностика та імунотерапія (огляд та власні спостереження). Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2018;3:7-18.

207. Чорних ЕР, Костюченко АЛ, Шевченко СМ. Ронколейкін в імунотерапії сепсису. Медична імунологія. 2000;4:447-57.

208. Devran O, et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. Multidiscip Respir Med. 2012;7:47.

209. Криворучко ІА, Бойко ВВ, Іванова ЮВ. Реллапаротомія при лікуванні хворих на абдомінальний сепсис. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2013;41(1):115-9.

210. Криворучко ІА, Сивожелізов АВ, Бойко ВВ. Розповсюджений гнійний перитоніт. Галицький лікарський вісник. 2012;19(3):71-3.

211. Dziubanovskyi IY, Verveha BM, Pidruchna SR, Melnyk NA. Morphological changes in the small intestine of rats with acute generalized peritonitis. Вісник наукових досліджень. 2019;2:110-3.

212. Dziubanovskyi I.Y., Pidruchna S.R., Melnyk N.A., Verveha B.M., Hudyma A.A., Logoyda L.S. Status of cellular immunity in rats under conditions of acute wide spread peritonitis in the setting of diabetes mellitus. Bio interface Research in Applied Chemistry. 2020; 2(10): 5243-6.

**ДОДАТОК А****СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Hnativ VV, Plytka OV. Simulation of peritoneal sepsis and its treatment with serum in an experiment: peculiarities of morphological disorders of liver, spleen and kidney tissues. Rep Morphol. 2023;29(2):38-44.

2. Плитка ОВ. Показники цитокінів та біомаркерів запалення у хворих на перитонеальний сепсис із різним ступенем тяжкості. Львівський клінічний вісник. 2023;2(42):31-35.

3. Гнатів ВВ, Плитка ОВ. Кисневий баланс у хворих на перитонеальний сепсис. Шпитальна хірургія. Журнал ім. Л Я Ковальчука. 2023;(2):16-22.

4. Плитка ОВ, Гнатів ВВ. Імунодіагностика перитонеального сепсису. Здобутки клініч. і експерим. медицини. 2022;(4):18-25.

5. Плитка ОВ. Кисневий баланс при перитонеальному сепсисі. В матеріали підсумкової LIV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2021 червень 11; Тернопіль. Тернопіль; 2021. с. 86.

6. Плитка ОВ. Імунний дисбаланс при перитонеальному сепсисі. В: Матеріали підсумкової LXIII науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2020 червень 12; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 41.

7. Плитка ОВ. Порушення імунної системи, що виникають при перитонеальному сепсисі. В: Матеріали XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю Актуальні питання клінічної медицини; 2020 листопад 20; Запоріжжя. Запоріжжя; 2020. с. 172.

8. Плитка ОВ. Маркери імунного дисбалансу при перитонеальному сепсисі. В: Матеріали XII Науково-практичної конференції Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм II Галицькі читання; 2020 жовтень 29-30; Тернопіль. Тернопіль; 2020. с. 87-88.

9. Плитка ОВ. Структурні зміни печінки при моделюванні перитонеального сепсису у тварин, зокрема у мурчаків. В: Матеріали підсумкової LV науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2022 червень 9; Тернопіль. Тернопіль; 2022. с. 101.

10. Плитка ОВ. Структурні зміни нирок при моделюванні перитонеального сепсису у тварин, зокрема у мурчаків. В: Матеріали підсумкової LVI науково-практичної конференції Здобутки клінічної та експериментальної медицини; 2023 червень 16-17; Тернопіль. Тернопіль; 2023. с. 135.

## ДОДАТОК Б

### **Відомості про апробацію результатів дисертації**

- LXIII підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 12 червня 2020 р.), *стендова доповідь*.
- LIV підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.), *стендова доповідь*.
- LV підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 9 червня 2022 р.), *стендова доповідь*.
- LVI підсумкова науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 16-17 червня 2023 р.), *стендова доповідь*.
- XIV Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р.), *публікація*.
- XII науково-практична конференція II Галицькі читання «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (м. Тернопіль, 29-30 жовтня 2020 р.), *публікація*.

## ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального  
некомерційного підприємства

«Тернопільська обласна лікарня»

Тернопільської обласної ради

В.С. Бліхар

18.09.2023 рр 1311



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження про- та протизапальних цитокінів, прокальцитоніну та С-реактивного білка у хворих на перитонеальний сепсис.
2. **Заклад, що розробив, поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46000.
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові автора:** Плитка Олена Василівна, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.
4. **Джерело інформації:** Плитка О.В. Показники цитокінів та біомаркерів запалення у хворих на перитонеальний сепсис із різним ступенем тяжкості. Львівський клінічний вісник.2023;2(42):31-35.
5. **Назва лікувального закладу:** КНП «ТОКЛ» ТОР, м.Тернопіль, вул..Клінічна, 1.
6. **Загальна кількість спостережень:** 101.
7. **Термін впровадження:** 09.09.2020р.- 04.11.2022р.
8. **Ефективність впровадження:** Сприяло своєчасній діагностиці форми тяжкості сепсису (сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок).
9. **Зауваження та пропозиції організації, яка впровадила розробку.**  
Рекомендовано до впровадження.

Відповідальний за впровадження

Відповідальний за впровадження

Т.в.о.зав. відділенням кардіохірургії та трансплантології  
з анестезіологічною групою та БІТ  
КНП «ТОКЛ» ТОР

 Т.В. Романюк



## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального  
некомерційного підприємства

«Тернопільська обласна лікарня»

Тернопільської обласної ради

В.С. Плихар

18.09.2023 р



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Дослідження кисневого балансу у хворих на сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок перитонеального генезу.
2. **Заклад, що розробив, поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46000.
3. **Прізвище, ім'я, по-батькові автора:** Плитка Олена Василівна, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України.
4. **Джерело інформації:** Плитка О.В, Гнатів В.В. Кисневий баланс у хворих на перитонеальний сепсис // Шпит. хірургія Журн. ім. Л Я Ковальчука. 2023 ;(2):16-22.
5. **Назва лікувального закладу:** КНП «ТОКЛ» ТОР, м.Тернопіль, вул..Клінічна, 1.
6. **Загальна кількість спостережень:** 101.
7. **Термін впровадження:** 05.09.2020р.- 08.10.2022р.
8. **Ефективність впровадження:** Сприяло прицільній патогенетичній діагностиці гіпоксії та оптимізації персоналізованої інтенсивної терапії кожного конкретного хворого.
9. **Зауваження та пропозиції організації, яка впровадила розробку.**  
Рекомендовано до впровадження.

**Відповідальний за впровадження**

Г.в.о.зав. відділенням кардіохірургії та трансплантології  
з анестезіологічною групою та БІТ  
КНП «ТОКЛ» ТОР



Т.В. Романюк

## ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Застосування експериментальної моделі перитонеального сепсису у тварин та його лікування аналогом антиретикюлярної цитотоксичної сироватки О.О. Богомольця.
2. **Установа розробник, автор:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, аспірант кафедри анестезіології та інтенсивної терапії.
3. **Джерело інформації:** Plytka O.V.,Hnativ V.V. Simulation of peritoneal sepsis and its treatment with serum in an experiment: peculiarities of morphological disorders of liver, spleen and kidney tissues. Rep Morphol.2023;29(2):38-44.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
5. **Термін впровадження:** січень-червень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес при читанні лекцій та проведенні практичних занять для студентів «Запалення», «Патофізіологія екстремальних станів».

**Відповідальний за впровадження**  
Завідувач кафедри патологічної фізіології  
Тернопільського національного медичного  
університету імені І.Я.Горбачевського  
д.мед.н., професор

О.В. Денефіль