

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

СИДОРЧУК РУСЛАН ІГОРОВИЧ

УДК 617.55–089:616.94–092]–084–08

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА АБДОМІНАЛЬНИЙ СЕПСИС
(клінічно-експериментальне дослідження)

14.01.03 – хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті

МОЗ України, м. Чернівці

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор, член-кореспондент АМН України,

Фомін Петро Дмитрович,

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри факультетської хірургії №2,

головний хірург МОЗ України

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Тутченко Микола Іванович,**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ, завідувач кафедри

хірургії стоматологічного факультету

доктор медичних наук, професор **Бондарєв Валентин Іванович,**

Луганський державний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри хірургії та профпатології, проректор з лікувальної роботи

доктор медичних наук, професор **Слонецький Борис Іванович,**

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

МОЗ України, професор кафедри медицини невідкладних станів

Провідна установа:

Інститут загальної та невідкладної хірургії АМН України, м. Харків, відділ комплексного

програмування розвитку невідкладної хірургії та захисту інтелектуальної власності

Захист дисертації відбудеться "29" червня 2006 р. о 13:30 год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.03 при Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця МОЗ України (01030, м. Київ-030, бульвар Т.Г. Шевченка, 17).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (03057, м. Київ-057, вул. Зоологічна, 3).

Автореферат розісланий "26" травня 2006 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент

Я.М. Вітовський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема лікування та профілактики абдомінального сепсису (АС) набуває все більшого медичного та соціального значення (І.В. Гусак, 2005, В.Ф. Саенко и соавт., 2005, F. Bushrod, 2004, K. Emmanuel, 2005, M.H. Bluth, 2006), оскільки, незважаючи на удосконалення методів діагностики та лікування, спостерігається тенденція до зростання частоти зустрічальності цього ускладнення, летальності та економічних втрат, що зумовлюється тяжкістю та надзвичайною варіабельністю клінічного перебігу, труднощами в діагностиці та частими невдачами хірургічного лікування цієї недуги (Б.Р. Гельфанд и соавт., 2001, A.L. Beal, F.V. Cerra, 1999, Y.D. Podnos et al., 2002).

Аналіз даних літератури (С.Д. Шаповал, 2003, В.В. Бойко, І.А. Криворучко, 2004, J.F. Pusajo et al., 1998, J.C. Marshall et al., 2004, T. Calandra, J. Cohen, 2005) свідчить про те, що навіть після ліквідації та відмежування вогнища інфікування, санації очеревини та масивної антибактеріальної терапії у 50% хворих на АС розвивається інфекційно-токсичний шок або виражена поліорганна дисфункція, летальність при яких досягає 50-90% (Б.М. Венцовский, Г.Д. Гордеева, 2001, В.С. Савельев, 2002, J.E. Parillo, 1998, J.S. Solomkin et al., 2003, P.F. Wong et al., 2005).

Останні дані з дослідження АС свідчать про пошуки нових лікувально-тактичних підходів, встановлення патогенетичних особливостей розвитку та перебігу АС, причин його виникнення та збудників, розробку системної етіотропної антибактеріальної терапії (В.С. Савельев и соавт. 2001, Б.С. Брискин и соавт. 2003, A.V. Waxmann, 2005). У патогенезі АС провідну роль відводять розладам системного кровотоку та мікроциркуляції, порушенню стану систем детоксикації, імунного статусу, розвитку ентеральної дисфункції та прогресуючій бактеріальній транслокації з патологічного вогнища та кишечника (J.C. Marshall et al., 1998, J. Bradbury, 2002, V. Guidet et al., 2005) "Вадні" патогенетичні кола при АС включають гіперцитокінемію (М.О. Ляпіс та співавт., 2003), ураження багатьох органів та систем, що проявляється клінічною картиною синдрому поліорганної недостатності та септичного (інфекційно-токсичного) шоку (D.J. Wickel, 1997, N. Zugel et al., 2002, A.L. Beal, F.V. Cerra, 2004, A. Delmas et al., 2005).

Водночас, наявні в літературних джерелах окремі дані про формування АС не повністю розкривають наріжні питання його етіології, патогенезу. Відсутні загальноприйняті визначення та класифікація АС, немає клінічно адекватної моделі АС, чіткого обґрунтування значення порушень регуляції метаболічних процесів, розладів гомеостазу в розвитку АС. Окрім того, немає відомостей про можливість використання окремих показників гомеостазу з прогностичною метою, патогенетично обґрунтованих алгоритмів корекції ентеральної дисфункції, системної етіотропної антибактеріальної терапії, антибіотикопрофілактики, хірургічної активності при АС з урахуванням всіх ланок патогенезу, етапності, об'єму та виду оперативного втручання. Потребують

удосконалення існуючі методи корекції ентеральної та імунологічної недостатності, хірургічного лікування АС. Вищезазначене й зумовлює актуальність проблеми АС.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом НДР кафедри загальної хірургії Буковинської державного медичного університету та є основним фрагментом планової комплексної наукової теми "Розробити ефективні методи комплексного лікування гострої патології панкреато-дуодено-біліарної області у хворих похилого та старечого віку", номер державної реєстрації: 01.02.V004227, відповідальним виконавцем якої був здобувач.

Мета і задачі дослідження. Метою є покращання результатів лікування хворих на абдомінальний сепсис, шляхом визначення порушень гомеостазу, розробки методів їх корекції, визначення клінічних форм захворювання, термінів, етапності та показів до конкретних оперативних втручань.

Для реалізації мети були поставлені наступні *задачі*:

1. Визначити частоту АС в структурі хірургічних захворювань, проаналізувати причини, що призводять до його розвитку.
2. Оцінити адекватність різних експериментальних моделей абдомінального сепсису та розробити нові його моделі.
3. Дослідити в експерименті роль різних видів бактерій у розвитку абдомінального сепсису та порівняти їх з даними бактеріологічних досліджень у хворих на абдомінальний сепсис.
4. Вивчити стан мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту у хворих з хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини, розробити прогностичні критерії післяопераційних гнійно-запальних ускладнень та методи їх профілактики.
5. Визначити порушення стану ендокринної (кортизол, імунореактивний інсулін, тироксин, трийодтиронін) регуляції гомеостазу у хворих на абдомінальний сепсис.
6. Вивчити порушення функції паренхіматозних органів у хворих на АС.
7. Встановити порушення системного та органного гемостазу, розвитку ДВЗ-синдрому у хворих на абдомінальний сепсис.
8. Дослідити порушення дихальної та серцево-судинної систем, показників імунної реактивності та неспецифічної резистентності у хворих на абдомінальний сепсис.
9. Визначити роль ендокринної регуляції гомеостазу, функції паренхіматозних органів, системного та органного гемостазу в оцінці клінічного перебігу гнійно-запальних процесів та прогнозі їх наслідків, розробити ефективні методи корекції виявлених порушень.
10. Вивчити морфологічні зміни внутрішніх органів у хворих на АС, провести паралелі з функціональними змінами та визначити його клінічні форми.

11. Встановити покази щодо термінів, етапності та об'єму конкретних хірургічних втручань у хворих на абдомінальний сепсис у залежності від типу захворювання, удосконалити методи оперативних втручань. Оцінити ефективність розробленої тактики шляхом порівняльного аналізу результатів лікування.

Об'єкт дослідження. Об'єктом дослідження є гнійно-септичні захворювання очеревинної порожнини та ускладнення, методи їх діагностики, профілактики та лікування.

Предмет дослідження. Предметом дослідження є хворі на гнійно-запальні захворювання з локалізацією в очеревинній порожнині, що супроводжуються абдомінальним сепсисом, експериментальні тварини (щури *Wistar* та інбредні собаки) із змодельованим АС, збудники АС, патогенез порушень гомеостазу та його регуляції, виникнення поліорганної дисфункції, ефективність застосування розроблених методів діагностики, лікування та профілактики, лікувальна тактика та алгоритми у комплексному лікуванні даної групи хворих.

Методи дослідження. Загально-клінічний, мікробіологічні, мікологічні, бактеріологічні, імунологічний, морфологічний, гістологічний, гістохімічний, клініко-лабораторний, клініко-біохімічні методи, радіоімунний, комп'ютерної спірографії, фотометричний метод, електрофоретичний, електрохімічний, транскутанного газоаналізу, імуноферментний, когерентної поляризаційної мікроскопії та графічної реконструкції, статистично-аналітичний.

Наукова новизна одержаних результатів. Встановлено частоту зустрічальності АС у структурі хірургічних захворювань та серед гнійно-запальних процесів очеревинної порожнини, виявлені основні причини його виникнення, дано визначення та сформована класифікація. Розроблені нові (*Пат. UA №39686 А, Пат. UA №4876 У, Пат. UA №58346 А*), адекватні клінічному прототипу, моделі абдомінального сепсису, що дозволяє підвищити вірогідність та інформативність дослідження АС в умовах експерименту. В експерименті та клініці вперше оцінено роль різних таксономічних груп мікроорганізмів у розвитку АС, вперше встановлено значення змін стану мікробіоценозу шлунково-кишкового тракту у хворих на хірургічні захворювання органів черевної порожнини, визначено закономірності розвитку транслокації мікробів та їх токсинів, чутливість провідних збудників до антимікробних препаратів, розроблено новий спосіб (*Пат. UA №50027А*) патогенетичної оцінки властивостей мікроорганізмів та їх резистентності до дії бактерицидних факторів.

Визначені порушення стану ендокринної регуляції гомеостазу у хворих на абдомінальний сепсис, основні розлади метаболічних процесів, уперше встановлена діагностична цінність визначення окремих показників (кортизолу, глюкози, холестеролу, тощо), як маркерів АС.

Уперше встановлена наявність субклінічних порушень функціонального стану паренхіматозних органів у всіх хворих на АС. Виявлені особливості динаміки змін функції та морфологічної структури паренхіматозних органів є передумовами для розробки нових методів

диференційованої корекції порушень гомеостазу при АС. Уперше, для дослідження патоморфологічних змін при АС, розроблено (Пат. UA №39684 А) та використано методи когерентної поляриметричної мікроскопії та графічної реконструкції.

На підставі отриманих даних про характер порушень імунного статусу та неспецифічної резистентності при АС, розроблено та оцінено ефективність способу (Пат. UA №4875 У) імунореабілітації хворих. Розроблено алгоритми хірургічного лікування, системної етіотропної антибактеріальної терапії, антибіотикопрофілактики та корекції ентеральної дисфункції у хворих на АС. Розроблено нові методи діагностики (Пат. UA №61547А, Пат. UA №42343 А) гнійно-септичних процесів черевної порожнини, хірургічного (Пат. UA №40331, Пат. UA №40405 А, Пат. UA №40406 А, Пат. UA №41817 А, Пат. UA №50481А) та посиндромного, консервативного (Пат. UA №39635 А, Пат. UA №50514А) лікування, що дозволило суттєво покращити результати лікування хворих на абдомінальний сепсис.

Практичне значення одержаних результатів. За результатами здійсненого дослідження запропоновано визначення абдомінального сепсису та клінічно-орієнтована класифікація з урахуванням ступенів тяжкості перебігу з використанням модифікованої шкали APACHE II, що дозволяє розробляти диференційовану лікувальну (хірургічну) тактику у конкретного хворого. Розроблено метод корекції імунних порушень при АС шляхом пасивної імунотерапії, який успішно апробований у клініці.

З метою прогнозування розвитку абдомінального сепсису у хворих на гнійно-запальні захворюваннями органів очеревинної порожнини запропоновано використовувати показники вуглеводного та ліпідного обмінів, а також параметри гормональної регуляції гомеостазу та імунного статусу організму.

Розроблено алгоритм системної етіотропної антибактеріальної терапії АС та антибіотикопрофілактики з урахуванням результатів мікробіологічного моніторингу, первинної локалізації патологічного вогнища, можливості комбінації препаратів та шляхів їх введення. Розроблені нові способи діагностики гнійно-септичних процесів очеревинної порожнини, що мають високу інформативність і достовірність.

Розроблено новий спосіб колоносанації та алгоритм корекції ентеральної дисфункції у хворих на АС, який включає визначення ступеню порушення функції кишечника, інтубацію зондом власної конструкції, лаваж та ентеросанацію у комбінації з раннім зондовим та беззондовим харчуванням. Розроблено алгоритм хірургічної активності у хворих на АС, з урахуванням виду, етапності та об'єму хірургічних втручань, в залежності від форми захворювання; удосконалено методи хірургічного лікування, що, у комплексі з вищезазначеним, дозволяє вірогідно знизити частоту ускладнень та летальності, підвищити ефективність лікування АС.

Результати роботи впроваджені в практику наукових досліджень та навчальний процес кафедр хірургічного профілю Буковинського державного медичного університету МОЗ України, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, Таджикського інституту післядипломної підготовки медичних кадрів (Таджикистан), Школі медицини Університету Південної Кароліни (США), а також у клінічну практику лікувальних установ міст Чернівці, Сімферополя, Дніпропетровська (Україна), м. Краснодар (Росія), м. Наблус (Палестинська автономія, Ізраїль), м. Тесалоніки (Греція), центральних районних лікарень Волинської, Чернівецької, Хмельницької, Івано-Франківської областей (Україна), що засвідчують відповідні акти впровадження.

Особистий внесок здобувача. У роботі використано окремі розробки та матеріали, отримані у співавторстві з іншими дослідниками, що відображено в опублікованих наукових працях. Сумісно зі співавторами здійснювались окремі оперативні втручання, забір клінічного матеріалу, опрацювання та здійснення деяких методик дослідження, зокрема тих, які фактично неможливо здійснювати самотійно.

Однак, особистий внесок здобувача є *основним*: в основі роботи лежить 13-ти річний досвід лікування хворих з гнійно-запальними процесами очеревинної порожнини в умовах ургентних хірургічних клінік України та Швеції, автору дисертації належить ідея, постановка та шляхи вирішення даної науково-прикладної проблеми, персонально здійснена переважна більшість експериментів та експериментальна апробація розроблених методів діагностики, лікування та профілактики АС.

Самостійно здійснено літературний пошук, більшість оперативних втручань у хворих здійснено автором або за його участю. Автору належить й поглиблене вивчення клінічного матеріалу, безпосередня участь у здійсненні діагностичного та лікувальних процесів, клінічна апробація розроблених методів діагностики, лікування та профілактики.

Здобувач самостійно опрацював отримані дані, здійснив аналіз та узагальнення одержаних результатів, провів статистичну обробку, написав усі розділи дисертації та підготував статті до друку. Результати дослідження висвітлені у наукових публікаціях, опублікованих самостійно та у співавторстві.

Апробація роботи. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційного дослідження доповідались та обговорювались на наукових форумах різного рівня: – *Світового та Європейського* (–XXII, XXIV Annual Congresses of the European Academy of Allergology & Clinical Immunology (Paris, France, Munich, Germany, 2003, 2005); –XVIII European Society for Vascular Surgery Annual Meeting (Innsbruck, Austria, 2004); –XXII United European Gastroenterology Week (Prague, Czech Republic, 2004); –1st International Congress of the European Academy of Surgical Sciences (Gdansk, Poland, 2004); –6th European Congress of Endocrinology (Lyon,

France, 2003); –Salzburg Weill Cornell Seminars in Palliative Care & Oncology (Salzburg, Austria, 2003, 2005); –American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meetings (New York, Denver, San Francisco, USA, 2002-2004); –The International Society for Optical Engineering (Coherent Optics and Random Media I-II) Saratov Fall Meetings 2000-2001 (Saratov, Russia, 2000-2001); –IX-X Конгреси СФУЛТ (Чернівці-Київ-Чикаго, Луганськ-Київ-Чикаго, Україна-США, 2002, 2004)); – *Всеукраїнського* (–XX-XXI З'їзди хірургів України (Тернопіль, Запоріжжя, 2002, 2005); –VI-VII Конгреси ВУЛТ (Чернівці, Тернопіль, 2001, 2005); –VI Конгрес кардіологів України (Київ, 2000); – *міжрегіонального та місцевого* (–Науково – практична конференція з міжнародною участю "Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів" (Харків, 2005); –Науково – практична конференція з міжнародною участю "Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні ускладнень гострої патології органів черевної порожнини" (Чернівці, 2005); –Всеукраїнська науково-практична конференція "Актуальні проблеми ведення тяжкохворих дітей у стаціонарі" (Чернівці, 2005); –Open Society Institute Public Health Conference "Palliative Care and HIV (Kiev, 2004); –Всеукраїнська конференція "Актуальні питання клінічної анатомії та оперативної хірургії" (Чернівці, 2004); – Всеукраїнська науково-практична конференція "Сучасні підходи до лікування ургентної хірургічної патології" (Тернопіль, 2004); –Науково – практична конференція "Актуальні питання хірургії пошкоджень, ортопедії, кардіології, неврології та педіатрії" (Львів, 2004); –Міжнародна науково-практична конференція "Пробіотики – XXI століття. Біологія. Медицина. Практика" (Тернопіль, 2004); –Міжнародна наукова конференція "Молодь – медицині майбутнього" (Одеса, 2004); – Науково – практична конференція з міжнародною участю "Сепсис: патогенез, діагностика та терапія" (Харків, 2004-2005); –VI-ї конференція молодих онкологів України "Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології" (Київ, 2003); –III-V Українська конференція молодих вчених присвячена пам'яті В.В. Фролькіса (Київ, 2002-2004); –Наукова конференція "Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків" (Чернівці, 2002); –Наукова конференція, присвячена 100-річчю з дня народження професора Г.П. Калини (Чернівці, 2002); –Другий Міжнародний симпозіум з біоетики, присвячений пам'яті В.Р. Поттера (Київ, 2002); –Всеукраїнська науково-практична конференція "Перитоніт, як ускладнення гострих хірургічних захворювань (Чернівці, 2002); – Наукова конференція "Актуальні питання травматології та ортопедії" (Чернівці, 1998); –Підсумкові науково-практичні конференції співробітників Буковинського державного медичного університету (2002-2006). Дисертаційну роботу розглянуто і рекомендовано до офіційного захисту на спільному засіданні наукової комісії Буковинського державного медичного університету, кафедр хірургічного та суміжних профілів, хірургів лікувальних установ м. Чернівці 17.02.2006 р.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 83 наукові праці, у тому числі 1 монографія, 22 статті у фахових виданнях України (одноосібно – 16), отримано 15 патентів (одноосібно – 4).

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 507 сторінках (323 сторінки основного тексту), складається з вступу, огляду літератури, 6 розділів результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків і практичних рекомендацій, списку використаних джерел (142 – кирилицею та 295 – латиницею), містить 149 таблиць та 75 рисунків, що займають 145 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У відповідності з метою та завданнями дослідження робота носить клінічно-експериментальний характер. Для реалізації мети і поставлених завдань було вивчено документацію медичної статистичної звітності 1479 хворих гнійно-запальними захворюваннями очеревинної порожнини. З них для подальшого дослідження були відібрані 238 хворих на АС віком від 17 до 85 років (у середньому $53,27 \pm 6,49$ р). Серед них чоловіків 125 (52,52%), жінок – 113 (47,48%). Абдомінальний сепсис найчастіше вражає осіб працездатного віку – 20- 60 років, що становить 64,70% від загальної кількості оперованих. При розширенні цієї групи до рівня частково працездатних (20-69 років), питома частка зростає до 87,39%.

З метою поглибленого вивчення патогенезу АС, з метою розробки нових методів діагностики, прогнозування, профілактики та лікування АС було здійснено моделювання АС у експериментальних тварин: 68 інбредних собак та 281 білих щурів ліній Wistar. Абдомінальний сепсис відтворювали в експерименті за власними методиками (*Пат. UA №4876 U*, *Пат. UA №58346A*, *Пат. UA №39686 A*), шляхом застосування індивідуально дозованої кількості провідних збудників АС та з використанням ад'ювантів.

Для встановлення ролі мікроорганізмів різних таксономічних груп у розвитку та перебігу абдомінального сепсису, а також визначення їхньої патогенетичної ролі у кожному конкретному випадку захворювання, або моделі АС, було вивчено видовий склад та популяційний рівень кожного виду мікроорганізмів на різних етапах формування АС. Мікроекологічний стан біологічних середовищ організму оцінювали за індексом постійності (С%), показниками частоти зустрічання (Рі) та значущості (С), а також коефіцієнтом кількісного домінування (ККД) кожного виду мікроорганізмів (С.S. Lee et al., 2000). Чутливість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів визначали методом двохкратних серійних розведень.

Імунологічні дослідження включали визначення кількості загального пулу Т- і В-лімфоцитів, а також субпопуляцій Т-лімфоцитів з використанням панелі моноклональних антитіл CD3, CD4, CD8, CD22. Кількісне визначення імуноглобулінів основних класів проводили з використанням наборів "Имуноспектр" виробництва "Медбиоспектр" (РФ). Вивчення загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) здійснювали за методом преципітації розчином поліетиленгліколю (Г.Н. Дранник, 1999). Популяцію моноцитів та нейтрофільних гранулоцитів отримували за допомогою центрифугування на подвійному градієнті цільності (1,077 і 1,093) фікол-верографіну (И.И.

Долгушин, О.В. Бухарин, 2001). Потенціал кисневозалежних механізмів фагоцитозу оцінювали за стимульованим НСТ-тестом, який здійснювався за допомогою індукції пірогеналом. Окислювальний метаболізм нейтрофілів та моноцитів-макрофагів визначали методом хемілюмінесценції (І. Кохан, 1994). Динаміку змін ейкозаноїдів (простациклін, тромбоксан- A_2) вивчали за вмістом стабільних метаболітів (6-кето- $PGF_{1\alpha}$ та тромбоксан- B_2) арахідонової кислоти у крові радіоімунним методом. Для вивчення порушень гормонально-месенджерної регуляції гомеостазу у хворих на АС використовували визначення у плазмі крові трийодтироніну (Т3), тироксину (Т4), імунореактивного інсуліну та кортизолу методом радіоімунного аналізу (А. Takkala, Н. Repo, 2001). Сумарний вміст катехоламінів в еритроцитах визначали цитохімічним методом (Г.І. Мардар, 1997), катехоламіни плазми крові – за методом U.S. Euler.

Функціональний стан нирок при абдомінальному сепсисі оцінювали за 46 інтегральними показниками (В.М. Магалаєс та співавт, 2001), Порушення функції печінки оцінювали за показниками метаболізму білків (рівнів альбуміну, α_1 , α_2 , β , γ -глобулінів), ліпідів (хіломікронів, ЛВЩ, ЛНЩ, ЛДНЩ, холестеролу) та вуглеводів, пігментного обміну, рівнів клітинних ферментів у крові та гемокоагуляції.

Активність ферментів аспартатамінотрансферази (АСТ) [КФ2.6.1.1], аланінамінотрансферази (АЛТ) [КФ2.6.1.2], амілази крові [КФ3.2.1.1], загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ) [КФ1.1.1.27], креатинфосфокінази (КФК) [КФ2.7.3.2], лужної фосфатази (ЛФ) [КФ3.1.3.1] γ -глутаміл-транспептидази (ГГТП) [КФ2.3.2.2], а також показників вуглеводного обміну, метаболізму білірубину, холестерину та тригліцеридів, сечової кислоти вивчали апаратним методом за допомогою аналізатора КОНЕ[®] (Фінляндія).

Порушення згортання крові, розвитку ДВЗ-синдрому, органного та системного фібринолізу визначали (К.Н. Веремеєнко, 1994) за даними загального гемокоагуляційного потенціалу, концентрації розчинних комплексів фібрин-мономеру (РКФМ) та ранніх продуктів деградації фібрину/фібриногену (РПДФ) у сироватці крові імуноферментним методом, а також шляхом встановлення стану фібринолітичної активності, при цьому визначали сумарну (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну фібринолітичну активність (НФА). Стан протеолітичної активності (ПА) плазми крові та гомогенатів біотканин щодо різних білкових фракцій (В.М. Магалаєс та співавт, 2001) оцінювали за реакцією з азоальбуміном, азоказеїном та азоколом "Біомарк" (Україна).

Зміни функціонального стану серцево-судинної системи оцінювались за гемодинамічними параметрами (Л.П. Сидорчук, 2001): систолічним об'ємом крові (СОК), хвилинним об'ємом крові (ХОК), середньодинамічним тиском (СДТ), загальним периферійним опором судин (ЗПОС), індексом хвилинного об'єму крові (QV_m). Для оцінки ступеня впливу парасимпатичної іннервації на серцево-судинну діяльність скористались вегетативним індексом Кердо (ВІК), коефіцієнтом

Хільдебранта (Q). Дослідження та оцінка функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводились методом комп'ютерної спірометрії та транскутанного газоаналізу.

Забір матеріалу для морфологічних досліджень проводили згідно стандартних вимог для виготовлення гістологічних препаратів, для більш детального вивчення патоморфологічних змін при АС використовували також методи графічної реконструкції гістологічних зразків (*Пат. UA №39684-A*) та когерентної поляриметричної мікроскопії шляхом математичного комп'ютерного моделювання. Обробка отриманих баз даних проводилась методами варіаційної статистики (R.D. Strum, D.E. Kirk, 1988), за критеріями W. Gusset (*Student*) та R. Fisher, багатofакторного дисперсійного аналізу, вирахуванням кореляційно-регресійних зв'язків з використанням програмних пакетів Origin[®] 7.0 (Microcal Software[™]/Origin Labs[®]), Excel[®] XP[™] build 10.6612.6625-SP3 (Microsoft[®]), MatLab[®] 6.21 (MatLab[®] Inc).

З метою встановлення основних причин розвитку АС ми здійснили поглиблений аналіз відібраних 1479 історій хвороб хворих на гнійно-деструктивні процеси очеревинної порожнини. За критерії подальшого відбору, окрім наявності вогнища локального інфекційного процесу служили клінічні критерії септичного процесу (ССЗР(В)/SIRS) згідно Чикагського консенсусу ACCP/SCCM (В.Ф. Саенко, 2005, R.C. Bone et al., 1992, 1997, R.A. Balk, 2000, T. Calandra, J. Cohen, 2005).

Найчастіше причиною розвитку АС виступали різні форми гострого перитоніту (183 або 76,89% хворих). Гострий панкреатит (деструктивні форми) був причиною формування АС у 49 хворих (20,59%). Якщо проаналізувати причини виникнення перитоніту у хворих на АС перитонеогенного походження, то при цьому АС виникав унаслідок гострого апендициту в 72 хворих (39,34 % від пацієнтів з перитонітом та 30,25% від загальної кількості хворих на АС), гнійно-деструктивних процесів жовчовивідних шляхів – 59 хворих (32,24% та 24,79% відповідно), перфоративної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки – 16 хворих (8,74%/6,72%), патологію кишечника (непрохідність, перфорація, тощо) виявлено у 21 пацієнта (11,48%/8,82%). У 7 хворих АС ускладнював післяопераційний період (3,83%/2,94%), решта пацієнтів набули перитоніт та АС внаслідок травм (3/1,64%/1,26%) або гінекологічної патології (5/2,73%/2,10%).

В основу запропонованої класифікації покладені дані власного дослідження етіології та патогенезу АС, а також рекомендації літературних джерел (В.С. Савельєв, 2001, Quartin A.A. et al., 1997). Клінічна орієнтованість класифікації посилюється за рахунок визначення ступенів тяжкості перебігу АС, шляхом застосування шкали оцінки тяжкості стану пацієнта (ОТСП) APACHE II власної модифікації та ПОН. Фрагмент класифікації (за ступенями тяжкості АС) наведено у табл. 1.

Із 238 хворих, що мали 2 та більше відповідних критеріїв ССЗР, у 85 (35,71%) зафіксували 2 критерії синдрому системної запальної відповіді, у 62 (26,05%) – 3, у 57 (23,95%) – 4. У 24 хворих (10,08%) наявність ССЗР та вогнища інфекційного процесу супроводжувалось формуванням клінічно вираженої органної або системної дисфункції, що розцінювали, як тяжкий АС. Решта 10

(4,20%) характеризувалась розвитком септичного шоку, як основного прояву АС.

Таблиця 1

Розподіл хворих за ступенями тяжкості перебігу абдомінального сепсису

Групи хворих	Кількість симптомів ССЗР/В		Кількість балів	
			APACHE II*	МІР
I ступінь тяжкості	2	без органної недостатності	≤10	<10
II ступінь тяжкості	3	без органної недостатності	11-20	20-30
III ступінь тяжкості	≥4	органна недостатність, важкий сепсис, септичний шок	>20	>30

Примітка. * – власна модифікація APACHE II.

Для покращання діагностики абдомінального сепсису та локальних патологічних процесів очеревинної порожнини які він ускладнює, нами розроблено метод діагностики гострої хірургічної патології живота (*Пат. UA №61547A*), який включає вимірювання електричного потенціалу на передній черевній стінці за допомогою гальванометра і двох електродів, які розташовуються на відстані 10 см один від одного з подальшою оцінкою стану пацієнта на підставі отриманих цифрових даних та спосіб діагностики хірургічних захворювань живота (*Пат. UA №42343A*), який полягає у динамічному комп'ютерному моніторингу аускультативної картини живота (абдоменофонограми). При застосування нових діагностичних методик у 43 хворих на різні патологічні процеси очеревинної порожнини гнійно-запального характеру, тільки у 6 (13,95%) хворих з обмеженою патологією метод виявився хибно негативним. Хибно позитивних результатів у здорових волонтерів зафіксовано не було, що засвідчує їх високу інформативність та достовірність.

При експериментальному АС через 36 годин в очеревинній порожнині персистують ешерихії у всіх експериментальних тварин ($6,79 \pm 0,11$ lg/КУО), бактероїди у більшості тварин ($6,15 \pm 0,17$ lg/КУО), а також стафілококи ($5,81 \pm 0,31$ lg/КУО), превотели, пептокок, ентеробактерії (клебсієли, протей – $5,67 \pm 0,20$ lg/КУО), псевдомонади, ентерококи та дріжджоподібні гриби роду *Candida*. Із збільшенням періоду розвитку АС зростає роль умовно патогенних бактерій. Через 72 год. константними стають три види бактерій (*E.coli* – $8,59 \pm 0,25$ lg/КУО, бактероїди – $8,11 \pm 0,47$ lg/КУО, *S.aureus* – $6,78 \pm 0,27$ lg/КУО), а також контамінують очеревинну порожнину превотели, ентеробактерії (пантоєї, клебсієли – $6,81 \pm 0,19$ lg/КУО, протей – $6,43 \pm 0,24$ lg/КУО), псевдомонади та гриби *Candida* ($5,42 \pm 0,30$ lg/КУО).

Упродовж першої години з моменту моделювання АС у (40%) експериментальних тварин виділено з периферійної крові 6 штамів аеробних бактерій (*E.coli* – $3,18 \pm 0,09$ lg/КУО, *S.aureus* – $3,09$ lg/КУО та *E.fecalis* – $3,20$ lg/КУО). Через три години моделювання зростає інтенсивність транслокації умовно патогенних мікроорганізмів. У 8 (53,3%) тварин виявлені ешерихії ($3,31 \pm 0,19$ lg/КУО), *S.aureus* ($3,06 \pm 0,15$ lg/КУО) та гриби роду *Candida*. Бактеріологічне обстеження периферійної крові через 6 годин моделювання АС: виділені умовно патогенні мікроорганізми у 40% випадків. Дослідження периферійної крові у 14 собак через 12 годин моделювання дозволило виявити у крові 11 (78,6%) – по одному штаму *E.coli*, клебсієл, протей, псевдомонад та *S.aureus*.

Через 18 год. у 14 експериментальних тварин виділено 16 штамів мікроорганізмів, що відносяться до 7 таксономічних груп. Загальний середній популяційний рівень через 1 годину складає 3,16 lg КУО/мл, через 3 години – 3,27 lg КУО/мл, через 6 – 3,09 lg КУО/мл, через 12 год. – 3,64 lg КУО/мл, через 18 год. – 3,56 і через 24 години 3,69 lg КУО/мл. Провідним мікроорганізмом, що персистує у крові експериментальних тварин із АС упродовж наступних 24-72 годин, є умовно патогенні ешерихії (58,3-66,7%), в тому числі Нly+.

У клініці встановлено, що за популяційним рівнем, коефіцієнтами значущості та кількісного домінування провідними збудниками перитонеального запалення при перфораціях виразки є *E.coli* (6,64±0,27 lg КУО), стафілококи (5,73±0,46 lg КУО), бактероїди (5,31±0,19 lg КУО), превотели (5,11±0,27 lg КУО), ентерокок та клебсієли. Не дивлячись на те, що в очеревинній порожнині персистують ешерихії у всіх хворих, стафілококи у 63,34%, у периферичній крові вони виявляються лише у 9,09% хворих. Бактероїди та ентерококи персистують в очеревинній порожнині у 27,27% хворих, превотели – у 18,18% хворих у концентраціях вище критичного популяційного рівня, але у жодному випадку не вдалося їх виявити у крові.

Запальний процес у хворих на біліогенний АС, обумовлений, в основному, ешерихіями (6,93±0,53 lg КУО), стафілококами (6,88±0,51 lg КУО), рідше – ентерококами (5,61±0,41 lg КУО), клебсієлами (4,76±0,37 lg КУО) та грибами роду *Candida* (4,51±0,37). У 83 хворих із крові виділено 38 (45,78%) монокультур аеробних мікроорганізмів, що відносяться до 6-ти таксономічних груп. Таким чином, незважаючи на виражені симптоми АС, бактеріємія не виступає патогномічною ознакою абдомінального сепсису. Найчастіше у периферичній крові виявляються *E.coli* (4,12±0,37 lg КУО) та стафілококи (3,14±0,21 lg КУО), значно рідше клебсієли, ентерококи і зовсім рідко *S.epidermidis* та дріжджоподібні гриби *Candida*.

За коефіцієнтом постійності, популяційним рівнем та іншими мікроекологічними показниками, провідними збудниками деструктивного панкреатиту, ускладненого АС, встановлено умовно патогенні ешерихії (7,89±0,56 lg КУО), а бактероїди (4,13±0,28 lg КУО), превотели, ентеробактерії, псевдомонади, стафілококи та ентерококи є асоціантами провідного збудника.

Запальний процес у хворих на деструктивний апендицит викликають бактерії, популяційний рівень яких значно (на 49,5%) перевищує критичний для цього біотопу (бактероїди – 7,09±0,31 lg КУО, *E.coli* – 7,49±0,41 lg КУО, ентеробактерії – пантоєї – 5,43±0,19 lg КУО, клебсієли – 4,43±0,21 lg КУО, протеї – 5,18±0,31 lg КУО, стафілококи – 6,72±0,53 lg КУО, ентерококи – 4,39±0,17 lg КУО, гриби *Candida* – 3,18 lg КУО). Усі види бактерій, які виявлені у периферичній крові хворих на деструктивний апендицит (47,37%), ускладнений АС, мають популяційний рівень вище критичного (10^3 /мл) для цього біотопу. Але найвищий популяційний рівень, який був вище критичного на 47,67%, спостерігався у патогенних ешерихій. У *S.epidermidis* популяційний рівень був вищим за критичний на 35,0%, у клебсієл – на 9%, а у *P.mirabilis* – на 8,7%.

З метою встановлення ролі ентеральної недостатності у патогенезі АС та механізмів транслокації мікробів, нами здійснено експериментальне дослідження динаміки змін мікрофлори тонкої і товстої кишки та їх колонізаційної резистентності. Встановлено, що розвиток експериментального АС упродовж 36-72 год, супроводжується глибокими змінами видового складу та популяційного рівня мікрофлори вмісту порожнини товстої кишки, які характеризуються елімінацією або вираженим дефіцитом автохтонних облигатних фізіологічно корисних біфідобактерій ($6,14 \pm 0,12$ lg КУО/мл), лактобактерій, сінних паличок та контамінацією порожнини товстої кишки ентеробактеріями (пантоєями, клебсієлами – $6,73 \pm 0,13$ lg КУО/мл, протєями – $7,11 \pm 0,21$ lg КУО/мл), дріжджоподібними грибами роду *Candida* ($4,19 \pm 0,11$ lg КУО/мл), бактероїдами, превотєлами. Окрім того, наступають зміни і популяційного рівня: найбільш високий популяційний рівень при формуванні абдомінального сепсису визначається у кишкових паличок ($9,93 \pm 0,34$ lg КУО/мл).

При моделюванні АС упродовж 36-72 годин настає елімінація із порожнини тонкої кишки фізіологічно корисних автохтонних облигатних лактобактерій, біфідобактерій, сінної палички, ентерококів і непатогенних епідермальних стафілококів. На такому фоні проходить контамінація порожнини тонкої кишки умовно патогенними превотєлами – $5,21 \pm 0,18$ lg КУО/мл, ентеробактеріями (пантоєями, клебсієлами та протєями – $4,11 \pm 0,11$ lg КУО/мл), *S.aureus* – $4,36 \pm 0,20$ lg КУО/мл та грибами роду *Candida* – $3,81 \pm 0,18$ lg КУО/мл.

Із зростанням терміну перебігу АС зменшується популяційний рівень біфідобактерій у обмеженої кількості тварин (у 33,3%), в інших тварин (66,7%) біфідобактерії елімінують упродовж 36-72 год. На такому фоні настає контамінація слизової оболонки товстої кишки умовно патогенними ентеробактеріями (пантоєями, клебсієлами, протєями, превотєлами) пептококом та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, популяційний рівень яких на цей період значно зростає, підвищується також їх мікроекологічні показники, що засвідчує про те, що саме умовно патогенні мікроорганізми є домінантними на слизовій оболонці товстої кишки інбредних собак з експериментальним АС через 72 год. моделювання. Це є ознакою глибокого порушення (зниження) колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки у цей період та важливою основою виникнення транслокації.

При розвитку експериментального АС через 72 год. зростає популяційний рівень мікрофлори слизової оболонки тонкої кишки, настає тенденція до зниження популяційного рівня біфідобактерій (23,14%). На фоні елімінації із слизової оболонки тонкої кишки лактобактерій, ентерококів та зниження популяційного рівня біфідобактерій настає контамінація слизової бактероїдами ($4,55 \pm 0,18$ lg КУО/мл) превотєлами ($3,50 \pm 0,21$ lg КУО/мл), ентеробактеріями (клебсієлами – $4,28 \pm 0,15$ lg КУО/мл, протєями – $3,89 \pm 0,19$ lg КУО/мл), стафілококами – $4,99 \pm 0,21$ lg КУО/мл та дріжджоподібними грибами роду *Candida* – $4,37 \pm 0,30$ lg КУО/мл.

Таким чином, із збільшенням періоду формування АС поглиблюються зміни видового складу та популяційного рівня мікрофлори слизової оболонки тонкої кишки, які послаблюють колонізаційну резистентність не тільки слизової оболонки тонкої кишки, але й усього травного тракту, що дає можливість патогенним та умовно патогенним мікроорганізмам значно легше здійснювати транслокацію у кров, перитонеальний простір та внутрішні органи.

Отримані дані є основою для здійснення адекватної *системної етіотропної антибактеріальної терапії* (СЕАТ) АС, розроблений *алгоритм* якої наведено на рис. 1. Найбільш активними стосовно анаеробних збудників АС (окрім клостридій) виявились метронідазол, фторхінолони та карбепенеми. Дещо несподіваним є те, що резистентність анаеробної мікрофлори до імепенем-циластатину є вищою (55,45% бактероїдів, 57,14% резистентних клостридій) ніж по відношенню до левофлоксацину (36,36% та 42,86% відповідно). Очевидно, це пов'язано з більш широким, ніж левофлоксацину, використанням імепенему в умовах конкретної клініки та відповідно розвитку резистентності.

Високу активність (82,22-88,24%) відносно аеробних збудників АС проявляють усі цефалоспорини (цефазолін, цефотаксим, цефтріаксон), карбепенеми, фторхінолони (левофлоксацин), аміноглікозиди (амікацин, гентаміцин, канаміцин), а також окремі пеніциліни (амоксицилін-клавулонат, ампіцилін-сульбактам). Найбільшу резистентність до дії антибіотиків проявили умовно патогенні ентеробактерії (12,5-85,71% чутливих штамів). Отримані дані спонукали нас до вивчення ефективності різних режимів здійснення СЕАТ. Розподіл хворих за режимами СЕАТ наведений у табл. 2. Монотерапія здійснювалась, як правило, у хворих з I-м ступенем тяжкості АС (60,0%), у той же час СЕАТ×3 використовувався переважно у хворих з тяжким перебігом АС та ПОД/Н (37,5%). При СЕАТ×3, схема антибактеріальної терапії включала, як правило, похідне нітроїмідазолу (метронідазол, метрогіл, мератин, тощо), а також напівсинтетичний пеніцилін, цефалоспорин та аміноглікозид (гентаміцин, канаміцин). У окремих хворих застосовували також антифунгальні препарати. СЕАТ×1 та ×2 включав сучасні препарати широкого спектру дії. Дані отримані при різних режимах СЕАТ відрізняються несуттєво. При розгляді такого параметра, як термін госпіталізації, встановлено, що тільки у групі СЕАТ×3 цей показник був вірогідно ($P > 0,05$) вищим ніж у групах СЕАТ×2 та СЕАТ×1. У групі хворих з помірним ступенем тяжкості перебігу АС, при СЕАТ×3 ліжкодень був вірогідно вищий ніж у відповідній групі з СЕАТ×2, а при середньому ступені тяжкості АС ліжкодень достовірно перевищував аналогічний показник групи хворих з монотерапією. Слід відмітити, що при узагальненні отриманих даних, найнижчі показники тривалості госпіталізації, терміну знаходження у відділенні РІТ були, як правило, зафіксовані у групі СЕАТ×2, а дещо вищі у групі СЕАТ×1.

Розподіл хворих на АС за ступенями тяжкості перебігу та режимом СЕАТ

№ п/п_Група_Режим СЕАТ_

×

1

р

е

ж

и

м

×

2

р

е

ж

и

м

×

3

р

е

ж

и

м

%		n		%		n	
1%	I (n=65)	24	60,0/16,11	27	39,13/18,12	14	35,0/9,40
n							
2	II (n=44)	10	25,0/6,71	23	33,33/15,44	11	27,50/7,38
3	III (n=40)	6	15,0/4,03	19	27,54/12,75	15	37,50/10,07
Всього:	40	100/28,19	69	100/6,31	40	100/26,85	
n=149							
	3 III						

(n=40)_6_15,0/4.03 _19_27,54/12,75_1 5_37,50/10,07__Вс ього: n=149_40_100/28,1 9_69_100/46,31_40 100/26,85						
--	--	--	--	--	--	--

На цьому фоні очевидно, що монотерапія не завжди достатньо ефективна саме у зв'язку з недостатнім спектром антимікробної активності одного препарату, а масивна СЕАТ×3 виступає додатковим обтяжуючим фактором, що ймовірно погіршує детоксикаційну функцію організму та пригнічує системи резистентності людини, зокрема імунну.

У клініці досить часто застосовуються методи потенціювання дії антимікробних препаратів, у тому числі за допомогою фізичних факторів, у зв'язку з чим нами розроблено пристрій для діагностики життєздатності патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів (*Пат. UA №50027A*). Метод дає можливість вивчати вплив електричного поля різної густини на життєздатність різних мікроорганізмів одночасно; визначати оптимальні параметри електричного поля постійного струму (ЕППС) для кожного виду мікроорганізмів, при яких бактерицидний ефект найвищий; наглядно проводити порівняння дії ЕППС на різні мікроорганізми, створює передумови для розробки нових лікувальних методик.

З метою удосконалення шляхів введення антимікробних препаратів при АС, нами розроблено спосіб введення антибактеріальних та інших лікарських препаратів при АС (*Пат. UA №50514A*), шляхом бужування та катетеризації венозної протоки. Для полегшення введення катетера у просвіт реканалізованої вени, нами розроблений спеціальний пристрій для введення катетерів у важкодоступні судини (*Пат. UA №39635 A*). Застосування методу в умовах експерименту показало зростання рівня бактеріостатичної активності як периферичної так і портальної крові у $3,47 \pm 0,20$ та $1,83 \pm 0,09$ рази. Це має особливе значення для профілактики пов'язаного з транслокацією мікробів розвитком альтернативних вогнищ інфекції, зокрема нозокоміальної пневмонії, що за даними В.Ф. Саенко и соавт. (2004, 2005), суттєво впливає на ефективність СЕАТ та рівень зумовленої АС летальності.

Отримані дані вказують на те, що значна (35,69-47,83%) кількість ургентних оперативних втручань з приводу гострих запальних процесів органів очеревинної порожнини не супроводжується адекватною антибіотикопрофілактикою. Нами запропоновано власний *алгоритм антибіотикопрофілактики АС*, який враховує первинну локалізацію патологічного вогнища та найбільш ймовірну асоціацію збудників, тяжкість перебігу АС, тривалість його розвитку, взаємодію між препаратами, тощо; застосування якого призводить до зниження летальності внаслідок АС

серед хворих на гострий апендицит на 6,70%, при гострому холециститі – на 3,56%, при травмах живота – на 4,28%.

Імунна реакція на розвиток АС залежить від ступеня тяжкості. При I-II ступені тяжкості АС формується адекватна клітинна імунна відповідь, яка характеризується значним збільшенням кількості загального пулу Т-лімфоцитів (11,2-24,9%) та їх хелперної ТCD4 субпопуляції (28,8-34,0%), а також з зняттям впливу ТCD8-супресорів, що сприяє підвищенню ефективності імунної відповіді та імунорегуляторної функції Т-лімфоцитів. Разом з тим, при III ступені тяжкості перебігу АС клітинна реакція практично не формується, не зважаючи на масивну персистенцію патогенних опортуністичних бактерій. При цьому відносна кількість Т-лімфоцитів та їх імунорегуляторних субпопуляцій практично не відрізняється від контролю, що свідчить про неадекватність реагування Т-системи на масивну інтервенцію бактерій. Такі зміни у клітинній ланці системи імунітету не дають можливості прогнозувати благоприємний перебіг навіть при активній етіотропній антибіотикотерапії. У хворих на АС I ступеня тяжкості зростає концентрація у крові IgG та IgA за рахунок збільшення на 91,3% загальної імуноглобулінсекреторної функції плазмоцитів, а також збільшення продукції В-лімфоцитами IgM у 2,5 рази, IgG – на 73,5% та IgA – у 2,7 рази. На 64,1% зростає концентрація ЦІК. У хворих на АС II ступеня знижується імуноглобулінпродукуюча здатність стосовно IgG і IgA. Подальше наростання ступеня тяжкості перебігу АС (III ступінь) призводить до зростання відносної кількості зрілих В-лімфоцитів, у порівнянні з хворими на АС II ступеня тяжкості, їх імуноглобулінпродукуюча здатність значно нижча у порівнянні з хворими на АС I та II ступеня тяжкості, з'являється тенденція до зниження концентрації IgG. У той же час, при аналізі змін сумарної концентрації імуноглобулінів не встановлено чіткої вірогідної залежності змін зазначеного показника від клінічної форми АС.

Відносна кількість О-лімфоцитів була зменшеною у хворих на АС незалежно від ступеня тяжкості, особливо різке зниження О-лімфоцитів у хворих на АС II ступеня тяжкості (на 74,5% у порівнянні з контролем і на 51,0% у порівнянні з хворими на АС I ступеня тяжкості). Захоплююча здатність нейтрофілів поступово зростає із збільшенням тяжкості перебігу АС (на 33,6% при АС-II більше ніж АС-I). У хворих на АС III ступеня захоплююча здатність ПМЯЛ зростає на 55,4% порівняно з АС-II. БА ПМЯЛ у хворих на АС зростає у 2 рази при I ступені, а у хворих II ступеня БА ПМЯЛ – тільки на 14,3% у порівнянні з хворими на АС I ступеня тяжкості. При АС-III БА фагоцитуючих клітин зменшується на 39,6% у порівнянні з хворими на АС-II. Таким чином, БА фагоцитуючих клітин у хворих на АС I і II ступеня підсилюється, а при III ступені вірогідно знижується. Із зростанням ступеня тяжкості зменшується резерв БА фагоцитів.

Активність системи комплементу у хворих на АС-I знижується практично у 2 рази, при розвитку АС II і III ступеня тяжкості, також поступово знижується. Аналогічна картина спостерігається і при вивченні титру природних малоспецифічних антитіл. У хворих на АС-I титр

лізоциму у крові має тенденцію до зростання (на 19%), а при АС II і III ступенів його концентрація знижується на 13,4% та 37,2% відповідно. При АС I і II ступеня тяжкості РІП зростає на 19,9% і 29,2% відповідно, а при важкому сепсисі вірогідно знижується, досягаючи контролю, що засвідчує, як зниження імунності сироватки, так і розвиток другої фази синдрому ДВЗ.

В експерименті формування АС у щурів *Wistar* через добу призводить до значного зниження титру специфічних антитіл (СА) щодо антигенів аеробних (*E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*) та анаеробних (*B.fragilis*, *P.niger*) бактерій за рахунок їх інтенсивної кон'югації з антигенами бактерій, що поступають у кров та лімфу при розвитку АС. Аналогічна ситуація спостерігається і на 3-5 добу спостереження динаміки титрів СА. Тільки починаючи із 7-го дня спостереження титри СА зростають не тільки у порівнянні з попередніми (1, 3, 5 діб) даними, а також у порівнянні з титрами СА в організмі інтактних тварин. Титр СА стосовно *E.coli* зростає на 11,6%, проти антигенів *S.aureus* – на 2%, псевдомонад – на 6,7%, антигенів бактероїдів – на 15,1% та пептокока – на 10,3%. Разом з тим встановлено падіння концентрації антитіл стосовно антигенів псевдомонад на 62,2%. Таким чином, формування та перебіг експериментального АС супроводжується значним (до 62,2%) зниженням титрів СА впродовж перших 1-5 днів, а тільки з 7 дня перебігу АС настає значне (від 12,9% до 41,3%) зростання концентрації СА стосовно антигенів аеробних (ешерихій, клебсієл, псевдомонад, *S.aureus*) та анаеробних (бактероїдів, пептокока) бактерій – збудників АС.

Наступний етап дослідження полягав у визначенні впливу однократних та багатократних оперативних втручань на продукцію та накопичення у крові СА щодо провідних збудників АС, що дозволить скоригувати показання до різних оперативних втручань та їх етапність. В експерименті (щурі *Wistar*) отримали зростання СА стосовно антигенів бактероїдів та *S.aureus*, вірогідну ($P < 0,05$) тенденцію до зростання титру СА проти псевдомонад через добу після операції (на 29,3%). Через 3 доби – вірогідне зниження (на 39,9-80,9%) концентрації специфічних антитіл проти псевдомонадних антигенів, інші СА не відрізнялись від контролю. Таким чином, однократне оперативне втручання у стандартному об'ємі, не тільки не знижує концентрацію СА у крові експериментальних тварин, але й сприяє підвищенню титрів протимікробних антитіл стосовно псевдомонад, бактероїдів та *S.aureus* упродовж доби після оперативного втручання.

Через один день після здійснення трьох оперативних втручань титри СА знижуються до антигенів *E.coli* на 25,1%, *S.aureus* на 12%, а до псевдомонад зростають на 15,8%. Через три дні концентрація специфічних імуноглобулінів щодо *E.coli* знижується на 22,3%, по відношенню до антигенів бактероїдів – на 29,3% та псевдомонад – на 62,3%, а стосовно *S.aureus* титр антитіл вірогідно не змінюється.

У пацієнтів, які загинули внаслідок АС та його ускладнень, титр протиешерихіозних та протистафілококових антитіл до операції був нижчим від практично здорових людей на 23,3% та 17,7% відповідно, а у тих, що видужали – на 18,4% вище від контролю, тобто значне зниження

титрів СА до антигенів провідного збудника (*E.coli*) засвідчує про важкий перебіг АС і можливу загибель хворого.

В експерименті, введення гомологічних гіперімунних сироваток, отриманих від імунізованих щурів *Wistar*, призводило до вірогідного зростання СА проти основних збудників АС: зростання титру специфічних імуноглобулінів на 13,3-20,7% при зниженні у контролі на 18,6-25,8%.

З метою корекції виявлених порушень імунного статусу при АС розробили власний метод імунореабілітації, що базується на введенні в кровоносне русло СА гіперімунних донорів (*Пат. UA №4876 U*), у яких сформовано стійкий імунітет стосовно провідних збудників АС. За клінічними даними, трансфузія звичайної консервованої плазми крові практично здорових донорів хворим на АС призводить у реципієнтів (пацієнтів з АС) до часткової компенсації втрати СА стосовно антигенів бактерій, що мають аеробний тип дихання (*E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*) та до вірогідного ($P<0,05$) зростання (на 30,9%) СА щодо бактероїдів. При застосуванні переливання гіперімунної плазми, через один день після трансфузії у хворих на АС, зростає титр антиешерихіозних імуноглобулінів на 33,9%, протистафілококових – на 31,8%, антипсевдомонадних – на 22,6%, а проти антигенів анаеробних (*B.fragilis*) бактерій – на 58,6%. Порівнюючи результати вивчення титрів СА після трансфузії гіперімунної та нормальної плазми гомологічної крові встановлено, що у хворих на АС, яким переливали гіперімунну плазму, титр СА у крові був вищим (у порівнянні з групою хворих, які отримували звичайну плазму) проти антигенів кишкової палички на 28,8%, проти золотистого стафілокока – на 11,1%, проти псевдомонад – на 8% та проти бактероїдів – на 19,7%.

Хворі (14 пацієнтів) на АС основної групи, які у комплексній терапії додатково отримували трансфузію гіперімунної плазми мали загалом більш позитивну тенденцію у клінічному перебігу основного захворювання та параклінічних показників. Зниження летальності складало 22,21% (від 21,43% до 16,67%), тривалості госпіталізації на $2,48\pm 0,21$ день, а також терміну знаходження у відділенні реанімації та інтенсивної терапії на $1,03\pm 0,11$ дня. Кількість ускладнень інфекційного характеру з боку рани (нагноєння, формування флегмон, абсцесів) та внутрішніх органів (пневмонії) була також вірогідно нижчою (35,71% у контролі проти 25,0% у основній групі).

Беручи до уваги наявні літературні дані (В.С. Ігнатенко, А.И. Клембовский, 2004), вважали за доцільне здійснити морфологічні дослідження переважно в умовах експерименту. Встановлено, що вираженість локальних ексудативних процесів була найбільшою впродовж 36-48 год моделювання АС, у подальшому ці зміни ставали менш специфічними. Спостерігали стаз еритроцитів в артеріолах і венулах очеревини, лейкоцитарну інфільтрацію, десквамацію мезотелію, набряк, нашарування фібрину, руйнування верхівок ворсин, злущування епітелію ворсинок у просвіт тонкої кишки, політромбоз судин підслизової основи тонкої кишки, набряк, дезорієнтацію сполучнотканинних структур, розширення бокаловидних клітин, гіперсекрецію. У товстій кишці –

порушення цілісності епітелію слизової оболонки, тромбоз венул у підслизовій основі. У чепці – крововиливи, повнокрів'я, тромбоз судин, лейкоцитарна інфільтрація, стаз еритроцитів.

У паренхіматозних органах: –крововиливи в проміжній зоні печінкових дольок та навколо судин триад у печінці, повнокров'я синусоїдів та вогнищеві некрози гепатоцитів; –частковий некроз епітелію звивистих каналців нирки, тромбоз судин паренхіми нирки, геморагії, параваскулярна лейкоцитарна інфільтрація; –тромбоз судин міокарда, лейкоцитарна інфільтрація; – набряк, розширення міждолькових проміжків, тромбоз судин, паравазальна лейкоцитарна інфільтрація підшлункової залози; –набряк, лейкоцитарна інфільтрація тканини легень; –набряк, інфільтрація селезінки, стаз, сладж. З метою об'єктивізації морфологічних досліджень при АС та створення математичної моделі патологічних змін застосували (Пат. UA №39684 А) методи графічної реконструкції та когерентної поляриметричної мікроскопії (КПМ). Застосування КПМ дозволяє створювати математичну модель патологічних змін, що сприятиме розвитку та широкому впровадженню методу конфокальної мікроскопії у хірургічну практику, який дозволить здійснювати КПМ біотканин *in vivo* без взяття біопсій.

За доцільне вважали окремих розділ присвятити вивченню закономірностей компенсаторних змін, функціонального стану, порушень різних видів гомеостазу та їх регуляції при АС. В експерименті у 47 щурів *Wistar* отримали дані, що свідчать про (майже у 2 рази) зростання СФА плазми при АС вже впродовж перших 24 год його розвитку. Через 48 год розвитку АС спостерігали незначне зростання ФФА, однак, на відміну від СФА, у подальшому (через 72 год) спостерігається вірогідна ($P < 0,05$) тенденція до зниження ФФА плазми крові експериментальних тварин. Показник неспецифічної ФА (НФА) плазми крові при АС значно зростав через 24 год моделювання, упродовж 48 год тенденція до його зростання зберігалась, однак через 72 год змінювалась маловірогідною тенденцією до зниження. Найвищого рівня показники фібринолітичної активності плазми крові (СФА, НФА, ФФА) досягають через 48 год розвитку абдомінального сепсису. В усіх випадках зафіксована різного рівня вірогідності тенденція до зниження ФА через 72 год експерименту. Гіпотеза про наростання динаміки превалювання процесів некерованого фібринолізу з перебігом АС підтверджується аналізом співвідношення між специфічною ФФА та неспецифічною НФА. Так, через 6 год розвитку АС це співвідношення складало 0,95, через 24 год – 85,55, 48 год – 84,73, а через 72 год тільки 74,23. Тобто, якщо спочатку СФА формувалась за рахунок практично рівних долей, то через 72 год майже 2/3 СФА забезпечувалось за рахунок неспецифічних факторів.

При порівнянні ФА плазми і міокарду при АС виявили міцні негативні кореляційні співвідношення: –СФА $r = -0,94$, –ФФА $r = -0,85$, – НФА $r = -0,98$. Для інших органів ці показники становили, відповідно: –легень – СФА $r = -0,67$, –ФФА $r = -0,52$, – НФА $r = -0,76$, дещо нижчий рівень негативної кореляції у випадку ФФА свідчить про більшу роль ферментів крові у загальному ферментному пулі фібринолітичних ферментів легень; –печінки – СФА $r = +0,69$, ФФА $r = +0,75$,

НФА $r=+0,65$, у той же час абсолютні цифрові значення показників печінки та плазми різнились на декілька порядків і більше; – нирок – СФА $r=-0,45$, ФФА $r=-0,61$, НФА $r=-0,35$; – для (СФА, НФА та ФФА) плазми і тонкої кишки ($r=+0,80$, $r=+0,85$ та $r=+0,80$); – товстої кишки $+0,54$, для ФФА $r=+0,41$, а для НФА $r=+0,63$ відповідно. Динаміка цих змін свідчить, що розвиток АС має фазний характер, з певними, властивими кожному етапу особливостями, які необхідно враховувати при виборі лікувальної тактики.

Аналіз показників первинного гемостазу при АС встановив наступне: концентрація у крові простацикліну (Pc) у хворих АС I-II ступенів тяжкості на першу добу після операції вірогідно не змінювалася, у той час як у хворих АС-III групи вона знижувалася майже вдвічі. Максимальне падіння рівня Pc відмічалось на третю післяопераційну добу у хворих АС-I, а у хворих з середньою тяжкістю перебігу АС у цей період спостерігалася лише тенденція до зниження синтезу цього ейкозаноїду; у хворих АС-II вірогідної динаміки змін концентрацій ейкозаноїдів не визначалося, але спостерігали тенденцію до підвищення тромбоксану B_2 та зниження утворення Pc; при тяжкому сепсисі висока концентрація тромбоксану крові відзначалася як на першу, так і на третю післяопераційну доби, однак концентрація Pc на третю добу спостереження підвищувалася маловірогідно; на першу добу після операції максимальний рівень тромбоксану був характерним для хворих АС-III, в той же час у них відмічалася найнижча концентрація Pc. На третю післяопераційну добу найвищий рівень тромбоксану при порівняно невисокій концентрації Pc був встановлений у хворих АС-I. Очевидно, що така ситуація відображає генералізацію внутрішньосудинного згортання крові тільки на третю добу після операції у хворих АС-I, тоді як у АС-II, особливо, у хворих з тяжким сепсисом, синдром ДВЗ розвивався відразу.

В усіх хворих вже на першу добу післяопераційного періоду рівні РКФМ були вірогідно вищими ніж у контролі. Це результат компенсаторного підвищення, частково у відповідь на операційну травму, а також як свідчення розвитку системного запального процесу. При цьому, у пацієнтів контрольної групи концентрація РКФМ у крові підвищувалася тільки у 2,48 рази, а у хворих дослідних груп – у 5,69 разів, 10,28 разів та в 25 разів відповідно ступеня тяжкості. На третю добу післяопераційного періоду вміст РКФМ був найменшим у АС-I, а у АС-II, АС-III величини РКФМ між собою вірогідно не відрізнялися. Через п'ять діб після операції РКФМ знижувалися у хворих с умовно помірної та середньої тяжкості перебігом АС, але вміст РКФМ у хворих з тяжким АС залишався високим. На сьому добу висока вірогідність цих різниць зникала, але виражена тенденція до більш високого вмісту РКФМ у крові хворих АС-III зберігалася. У подальшому зменшення рівня РКФМ у АС-I на фоні практично незмінених показників у хворих АС-II-III груп призвело до появи вірогідної різниці з двохкратним градієнтом концентрацій.

При дослідженні протеолітичної активності (ПА) плазми крові при АС в експерименті у 47 щурів *Wistar* отримали наступне: –упродовж 6 год суттєве зростання протеолітичної активності

відносно альбуміну, колагену та казеїну (2,37, 1,23 та 2,15 рази відповідно). Упродовж доби з часу моделювання АС спостерігали суттєве зниження ПА плазми (низькомолекулярних білків майже вдвічі, ПА колагену – в чотири рази, а ПА щодо високомолекулярного азоказеїну зменшувалась на 36,1%). У подальшому також спостерігали хвилеподібну динаміку змін ПА плазми: –тенденцію до зростання ПА стосовно альбуміну через 48 год експерименту, яка у подальшому змінювалась на зниження ПА відносно низькомолекулярних білків; –більш ніж трьохкратне зниження ПА колагену впродовж 48 год з наступним різким зростанням цього виду ПА через 72 год; –стосовно високомолекулярних білків ПА плазми крові знижувалась як через 48 год, так і через 72 год експерименту.

ПА міокарда експериментальних тварин підвищується ($P < 0,05$) вже на 6 годину від моменту моделювання АС. Найбільше зростання ПА, на противагу відповідним змінам у плазмі крові, відмічалось стосовно високомолекулярних білків – у майже 2 рази і, особливо колагену – у майже 6 разів. Останній факт надзвичайно важливий, особливо враховуючи, що саме середньомолекулярні білки складають основу стромальної архітекtonіки серця. Відповідно, вже через 6 год розвитку АС створюються суттєві передумови для подальшого розвитку серцево-судинної недостатності та септичного (інфекційно-токсичного) шоку. Упродовж 6 год. з часу моделювання АС спостерігали суттєве зниження ПА тканини легень по відношенню до основних білкових фракцій. Тільки стосовно високомолекулярних білків спостерігали вірогідне зростання ПА легеневої тканини. Через 24 год. спостерігали зниження активності протеолізу альбуміну на 59,77%, а також казеїну на 24,83% і колагену на 29,06%. Упродовж 48 год. відмічали незначне зростання протеолітичної активності в легенях відносно альбуміну (на 16,50%), зниження протеолітичної активності відносно колагену на 48,68%, зниження протеолітичної активності щодо високомолекулярних білків (азоказеїну) становило 20,09%.

Вже на 6-ту годину розвитку експериментального АС зростання ПА печінки стосовно альбуміну становило 190%, стосовно колагену – майже вчетверо, а стосовно високомолекулярного казеїну – 157%. Через 24 год дані показники зростали по відношенню до середньо- та високомолекулярних протеїнів, а стосовно альбуміну спостерігали деяке зниження ПА, яке тим не менш, все одно перевищувало контрольний параметр майже вдвічі. Суттєве зростання ПА нирок стосовно колагену та казеїну (у 7,62 та 2,7 разів відповідно) при незначному зниженні ПА щодо низькомолекулярних білків, характеризувало початковий період розвитку АС. Через 24 год. спостерігали зростання активності протеолізу альбуміну майже вдвічі, зростання ПА казеїну було статистично невірогідним ($P > 0,05$), а ПА колагену зменшилася майже вчетверо. Через 6 год розвитку патологічного процесу (АС) спостерігається вірогідне (стосовно альбуміну та казеїну) та малозначиме зростання ПА стосовно колагену. У подальшому формувалась тенденція до незначного зниження протеолізу альбуміну (через 24 год), яка однак, у подальшому змінювалась на значне (на

158,8%) зростання через 48 год розвитку АС. Через 72 год рівень ПА стосовно альбуміну був найвищий, більше ніж у три рази перевищуючи рівень контролю. Максимальні показники ПА альбуміну та колагену спостерігалися через 72 год перебігу патологічного процесу. У цей же період ПА казеїну знижувалась на 25%.

Міцний негативний корелятивний зв'язок присутній при аналізі рівнів ПА плазми і тканини стінки товстої кишки відносно казеїну ($r=-0,93$). Коефіцієнти кореляції при порівнянні ПА щодо низькомолекулярних білків та колагену були низькими: $-0,58$ та $-0,06$ відповідно, демонструючи відсутність вагомості кореляції.

Існує залежність між ступенем тяжкості перебігу АС та рівнем кортизолу у крові хворих. Через добу після оперативного втручання концентрація кортизолу у хворих з АС-I була нижчою на 7,1% та 28,8% від аналогічних показників у хворих АС-II та АС-III груп відповідно. Динаміка змін концентрації тироксину плазми крові у хворих на АС досить неоднорідна. Більше того, тільки у хворих на тяжкий сепсис відмічено вірогідні відмінності цього параметру від показників контролю.

Найвищі концентрації адреналіну зафіксовані через 1 добу після операції у хворих АС-I та АС-II. У подальшому відзначались недостатньо вірогідні зміни і тільки у групі хворих з АС-II на 10-ту добу спостереження концентрація адреналіну плазми була вірогідно нижчою ніж на початку спостереження. У хворих з тяжким сепсисом відмічались найнижчі рівні адреналіну плазми, однак різниця з контролем була недостатньо достовірною. Тим не менш, тенденція до зниження цього показника досягала мінімальних значень через 7-10 діб спостереження, коли концентрація адреналіну була найменшою і вірогідно нижчою ніж на початковому етапі перебігу захворювання. Найбільш виражені зміни динаміки рівня інсуліну плазми виявлені при аналізі даних, отриманих у хворих з тяжким АС. Початкова гіперінсулінемія (у 2,5 рази вище ніж у контролі відповідного періоду) змінювалась різким падінням (у 4,5 разів) концентрації інсуліну через 3 доби. У подальшому спостерігали зростання рівня інсуліну, однак тільки через 7 днів його концентрація досягла параметрів, що статистично не відрізнялись від величин інших груп. Виявлена тенденція до збільшення концентрації інсуліну визначалась і у подальшому.

Для всіх дослідних груп характерною була тенденція до збільшення активності АСТ (на відміну від контрольної групи), визначалась певна залежність тривалості збереження високої АСТ від ступеня тяжкості АС. Для хворих АС-II характерною була АЛТ-гіперферментемія з вірогідним підвищенням на п'яту та сьому доби після операції. На десяту добу АЛТ була також вищою даних доопераційного періоду контрольної групи, але різниця була недостатньо достовірною. У хворих з тяжким сепсисом коливання рівнів активності АЛТ крові мали неоднозначний характер зі статистично вірогідним підвищенням тільки на десяту добу спостережень.

Хоча у хворих на АС помірного та середнього ступеня тяжкості показники активності ЛДГ були загалом вищі ніж у хворих контрольної групи, ця різниця була недостатньо вірогідною.

Найвищий рівень активності ЛДГ відмічено через день після операції у хворих з АС-III. Після зафіксованого високого рівня активності у цій групі спостерігалась достатньо стійка тенденція до зниження впродовж усього періоду спостереження, що підтверджується й найнижчим значенням активності ЛДГ через 10 днів спостереження. Для динаміки лужної фосфатази (ЛФ) при АС, характерною була загальна направленість до зниження активності по відношенню до контролю. Достатньо вірогідних внутрішньогрупових змін активності цього ферменту виявлено не було, а по відношенню до даних контролю у відповідний період спостережень відмічалось лише підвищення рівня ЛФ на третю добу після операції у хворих АС-II. Розвиток АС помірного ступеня тяжкості не призводить до вірогідних змін активності γ -глутамілтранспептидази. Цей показник вірогідно ($P<0,05$) змінювався у хворих з АС середнього ступеня та у хворих на тяжкий АС.

Активність амілази у хворих АС-I знижувалась ($P<0,05$) тільки впродовж перших 3-х діб післяопераційного періоду, а потім спостерігалась тенденція до зростання, яка через 10 днів спостереження переходила у вірогідне зниження цього показника, що є результатом реципрокного зв'язку у ланцюгу фермент-субстрат (початковий етап розвитку АС). У подальшому динаміка активності амілази при АС помірного ступеня тяжкості зумовлюється помірним цитолізом підшлункової залози, що відображається у тенденції до зростання активності амілази через 5-7 діб досліджуваного періоду. У хворих на АС середнього ступеня тяжкості різке пригнічення активності амілази на 1-шу добу після операції змінювалось високовірогідним зростанням активності цього ферменту у подальшому. Розвиток АС з тяжким перебігом супроводжувався короткочасним зниженням активності амілази, яке переходило у високо вірогідну тенденцію зростання. Ця тенденція зберігалась і у подальшому, аж до кінця досліджуваного періоду.

У хворих дослідних груп рівень глюкози по відношенню до передопераційних показників групи контролю вірогідно підвищувався вже на третю добу післяопераційного періоду, помірно знижуючись у подальшому. При тяжкому сепсисі (АС-III), що супроводжується розвитком органної недостатності, початкове різке (у 2 рази) підвищення концентрації глюкози у плазмі крові змінювалось тенденцією до зниження її рівня, починаючи з третьої доби і до кінця спостереження, однак навіть при такій тенденції концентрація глюкози залишалась достатньо високою. Найвищий рівень гіперглікемії спостерігали у хворих на АС-III упродовж першої доби після операції.

При розвитку АС середнього та помірного ступенів тяжкості, в основному вдається компенсувати втрати білку за рахунок використання загальноприйнятих методів корекції цих порушень. У той же час, показники хворих на тяжкий сепсис вказують на недостатність здійснюваних заходів. У хворих АС-I вірогідних змін концентрації білірубіну плазми не спостерігали, хоча цей показник був дещо вище ніж у контролі. У хворих на АС середнього ступеня тяжкості концентрація білірубіну плазми крові була, в основному, нижчою ніж у контролі, вірогідно ($P<0,05$) зменшуючись упродовж 3–7-ї діб після операції. При АС-I концентрація креатиніну плазми

була дещо вищою ніж у контролі, але достатнього рівня вірогідності ($P < 0,05$) досягала лише на 7-му добу спостереження. Якщо на початку розвитку АС у хворих АС-II рівень креатиніну вірогідно не відрізнявся від контролю або показників 1-ї групи, то у подальшому (через 5-7 днів) наступало вірогідне зниження цього показника. У хворих АС-III різке зростання (на 21%) концентрації креатиніну плазми спостерігалось через 1 добу після оперативного втручання. У подальшому це зростання змінювалось тенденцією до зниження цього параметра. Однак, через 7-10 діб після першого оперативного втручання рівень креатиніну знову дещо зростає, хоча й не досягаючи рівня 1-ї доби, але вище ніж у контролі.

З 5-ї доби спостереження у хворих АС-I рівень тригліцеридів крові ставав вищим ($P < 0,05$) ніж у контролі. Найвищі рівні тригліцеридів плазми крові спостерігались у хворих з тяжким перебігом АС, де вірогідне підняття концентрації характеризувало всі періоди АС. Показник концентрації холестеролу змінювався ($P < 0,05$) від $3,75 \pm 0,51$ ммоль/л (АС-I) до $6,59 \pm 0,57$ ммоль/л (АС-III), що підкреслює діагностичне значення цього маркера.

Формування АС в експерименті супроводжувалося різкими змінами функціонального стану видільної системи. Зокрема зміна (зниження) діурезу та відносного діурезу складало майже 400%, концентрація Na^+ у сечі зростає майже вдесятеро, а екскреція Na^+ – більше ніж удвічі. У подальшому ці втрати призводять до різкого зниження концентрації іонів натрію в сечі та, відповідно, екскреції натрію з сечею. Однак, якщо екскреція натрію зменшувалась через 24 год спостереження, то екскреція K^+ стрімко зростала впродовж усього експерименту. Рівень клубочкової фільтрації падає майже вдесятеро вже на 6-ту год експерименту, що супроводжується менш значним зниженням реабсорбції води у дистальних каналцях нирок, десятикратним падінням абсолютної реабсорбції іонів натрію на 6-ту годину.

Динаміка змін ($38,93 \pm 2,01 \rightarrow 16,25 \pm 1,70 \rightarrow 8,60 \pm 0,68$ Од) показника концентраційного індексу креатиніну при АС свідчить про розвиток глибокої депресії дезінтоксикаційного потенціалу організму, зниження функціонального стану нирок та вказує на погіршення концентраційної функції. Подібну ситуацію спостерігали і по відношенню до іонів окремих речовин, зокрема натрію. Якщо у контролі співвідношення між концентраціями іонів Na^+ сечі і плазми складало близько 1:10, то через 6 год концентрація іонів Na^+ сечі досягала лише 8,8% від концентрації у плазмі.

Дистальний транспорт іонів натрію різко пригнічується на початковому етапі розвитку АС, але у подальшому постерігається виражена тенденція до його зростання, що призводить до зростання концентрації іонів Na^+ у первинній сечі, але проксимальна реабсорбція іонів натрію, очевидно в результаті порушення процесів енергетичного обміну та окислювального фосфорилування у тканині нирок, залишається різко пригніченою впродовж усього досліджуваного періоду.

Як свідчать результати дослідження гемодинамічних порушень у хворих АС-II вірогідно зростала ($101,62 \pm 8,91$ проти $68,51 \pm 3,86$) частота серцевих скорочень, що призводило до зростання ($4,26 \pm 0,13$ проти $4,47 \pm 0,16$) фактичного хвилинного об'єму крові. Водночас у цієї групи хворих знижувався ($1172,0 \pm 95,11$ проти $1666,43 \pm 60,90$) загальний периферичний опір судин. Систолічний, діастолічний та пульсовий артеріальний тиск у хворих цієї групи також мали тенденцію до зниження. Вегетативний індекс Кердо у хворих на АС складав $(+)42,37 \pm 7,61$, у той час як для контролю ВІК був помірно негативним $(-)0,024 \pm 0,006$. Коефіцієнт Хільдебранта Q практично не змінювався при АС ($4,32 \pm 0,69$ проти $4,55 \pm 0,71$ у контролі).

При дослідженні порушень дихальної функції у хворих на АС встановлено, що чутливість до гіпоксії та гіперкапнії значно підвищена, так як показники вірогідно ($P < 0,05$) менше нормальних величин, що свідчить про максимальне напруження адаптаційно-компенсаторних резервів системи зовнішнього дихання, перфузійно-вентиляційних співвідношень та транспорту газів. За рівнем pO_2 та pCO_2 має місце вірогідна артеріальна гіпоксемія на тлі легкої гіпокапнії (адаптивний дихальний алкалоз із метаболічним ацидозом, внаслідок альвеолярної гіпервентиляції, на фоні вираженого тахіпноє). Динаміка значень pO_2 і pCO_2 після гіпервентиляційної проби та дихання 100% киснем впродовж 5 хв свідчить, про перевагу порушень вентиляційно-перфузійних та метаболічних співвідношень у генезі гіпоксемії, дихальний алкалоз при цьому не мав тенденції до нормалізації.

Наступним етапом стала розробка та удосконалення *хірургічного* методу лікування хворих на АС. Зокрема, в експерименті на 23 білих щурах апробовано розроблений спосіб санації очеревинної порожнини (*Пат. UA №40405 А*), який включає механічну санацію, видалення некротичних тканин, згустків, фібрину, тощо, двох– чотирьохкратну інстиляцію (промивання) в черевну порожнину 2-3 л 0,02% розчину декаметоксину або іншого антибактеріального препарату, при температурі 30-35 °С, промивання її дистильованою водою, після чого в неї вводять суспензію живої культури (10^7 мікробних тіл на 1 мл) антибіотикорезистентного штаму *P.Shermani n.v. T/73*. Ефективність санації розробленим методом підтверджується високим кліренсом санації ($91,46 \pm 6,85$ проти $79,57 \pm 6,39$ у контролі). Більше того, метод дозволяє отримати "постсанаційний" ефект, коли автохтонна мікрофлора забезпечує пригнічення умовно патогенних збудників навіть після закінчення самої санації. При цьому, концентрація пробіотика зменшувалась наступним чином; $6,11 \pm 0,62$ Іг/КУО/мл – кінець санації, $5,38 \pm 0,41$ Іг/КУО/мл – через 30 хв після закінчення операції, $5,11 \pm 0,46$ Іг/КУО/мл – через 60 хв, $3,87 \pm 0,27$ Іг/КУО/мл – через 90 хв, $2,46 \pm 0,19$ Іг/КУО/мл – через 120 хв. Отримані дані свідчать, що даний спосіб дозволяє позбутись основної проблеми однократної санації очеревинної порожнини – неможливості достатньої елімінації патогенної та умовно патогенної мікрофлори за обмежений термін оперативного втручання.

Інший розроблений метод санації очеревинної порожнини (*Пат. UA №40406 А*) включає заходи механічної антисептики, чотирьохразове промивання очеревинної порожнини розчинами

антисептиків з наступним опроміненням порожнини черева некогерентним поляризованим світлом потужністю 80-100 Вт, з діапазоном довжини хвилі 400-2000 нм та рівнем поляризації 90-95%. Окрім безпосереднього бактеріостатичного ефекту використовується (В.В. Бойко, 2003) стимулююча дія на фактори локальної резистентності (макрофагально-моноцитарну систему, комплемент, лізоцим, тощо). Об'єктом дослідження були 52 хворих на АС різного ступеня тяжкості, з перитонеогенною формою АС. З них 19 (36,54%) формували контрольну групу, в якій санацію здійснювали шляхом заходів механічної антисептики та чотирьохразового промивання очеревинної порожнини. Практично в усіх випадках застосування розробленої санації очеревинної порожнини зафіксовано вірогідне зростання кліренсу санації (АС-I – $87,62 \pm 5,21$ проти $77,14 \pm 4,81$; АС-II – $89,75 \pm 4,09$ проти $80,84 \pm 5,25$; АС-III $88,36 \pm 6,92$ проти $72,50 \pm 5,91$), а отже її ефективності.

З метою удосконалення післяопераційного дренивання очеревинної порожнини нами розроблено власну конструкцію дренажної системи (*Пат. UA №41817 А*), яка складається з двох поліетиленових трубок малого діаметру, вставлених у зовнішню трубку, діаметром, що перевищує загальний діаметр внутрішніх. Дві трубки меншого діаметру дозволяють здійснювати транспорт у прямому (з очеревинної порожнини) та зворотному напрямках. При цьому не травмуються оточуючі тканини, оскільки вони захищені своєрідним "футляром", який окрім цього відіграє роль своєрідного додаткового дренажного каналу, що дозволяє також підвищити ефективність хірургічного лікування хворих на АС шляхом збільшення тривалості дренивання очеревинної порожнини на 22,5%, знизити кількість післяопераційних ускладнень на 33,3%.

Розроблена модифікація інтубаційного зонду (*Пат. UA №4875 U*) містить два канали (один, діаметром 4 мм – для аспірації кишкового вмісту, інший, діаметром 2 мм – для здійснення ентеросанації, введення лікарських препаратів). Зонд також містить пружину – "провідник" та кулеподібну "оливу", шарнірно з'єднану з трубкою, що дозволяє вільно проводити зонд навіть через ДПК та прохід зв'язки Трейца під гострим кутом і у порівнянні з "класичним" зондом Abbot зменшити тривалість інтубації на 47,3%.

Для корекції ентеральної недостатності розробили цілеспрямований *алгоритм*, який включає розподіл хворих за ступенем декомпенсації ентеральної дисфункції та відповідний перелік лікувальних заходів, що включає інтубацію, дренивання, лаваж, ентеросанацію та колоносанацію. Ентеральне харчування (ЕХ) у цієї групи хворих починали рано, у середньому через $29,36 \pm 3,58$ год від моменту екстубації при появі перших ознак перистальтики. ЕХ починали з 100 мл ізотонічного розчину глюкози або NaCl. У подальшому, вже через декілька годин, дозу живильних сумішей збільшували до 25-50 мл/год, здійснювали моніторинг та вже через 1-2 доби підвищували дозу ентеральний сумішей до 75 мл/год. Розрахунок енергетичних потреб здійснювали за принципом: 1-ша доба ентерального харчування – 30% (~600-1000 ккал) ентеральне харчування/70 % – парентеральне; 2-га доба 40%/60% відповідно. На третю добу співвідношення між ентеральний та

парентеральним шляхами живлення вирівнювали. Після цього, у випадку покращання стану хворого та позитивної динаміки, необхідність у зонді відпадала.

Нами розроблено метод колоносанації (*Пат. UA 40331 A*), у якому хворому проводиться сифонна клізма до отримання чистих промивних вод; -в порожнину товстої кишки вводиться однопросвітний зонд, через який двократно інстилюється 1-1,25л 0,02% розчину декаметоксину ($t=30-33^{\circ}\text{C}$); -після інстиляції антисептика порожнина кишечника однократно промивається дистильованою водою через зонд ($t=20-25^{\circ}\text{C}$) для видалення залишків препарату; -заключним етапом є введення через зонд суспензії живої культури (10^{7-9} мікробних тіл на 1 мл суспензії) антибіотикорезистентного штаму *P.Shermani n.v. T/73*, що володіє вираженою антагоністичною активністю до представників алохтонної мікрофлори. У клініці метод колоносанації застосували у 36 хворих на різні форми АС. Усім хворим здійснювали колоносанацію у ранньому післяопераційному періоді. Як правило, колоносанацію здійснювали однократно, у 7-ми хворих вважали за доцільне застосувати її двократно, а у 3-х пацієнтів трьохкратно.

Застосування колоносанації у хворих на АС, призводило до вірогідного ($0,01 < P < 0,05$) зниження токсичності крові за даними ЛШ, МСМ, тесту іммобілізації парамецій та визначення ПЕС. При цьому термін появи перистальтики при АС-I складав $54,08 \pm 3,29$ год (контроль) проти $38,41 \pm 1,97$ год (основна група), при АС-II – $81,23 \pm 6,70$ год та $62,81 \pm 4,95$ год відповідно, при АС-III – $101,08 \pm 11,46$ год та $79,98 \pm 8,64$ год. Термін знаходження у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії також змінювався при застосуванні колоносанації: АС-I – $3,28 \pm 0,14$ дн (контроль) проти $2,19 \pm 0,12$ дн (дослід), АС-II – $5,47 \pm 0,63$ дн (контроль) проти $4,27 \pm 0,29$ дн, АС-III – $8,13 \pm 1,05$ дн (контроль) проти $6,93 \pm 0,85$ дн.

Розроблений алгоритм визначення (рис. 2) етапності та виду оперативного втручання при АС враховує етіологію АС та різні ланки його патогенезу, які формують відповідні показання та протипоказання. За загальні критерії від яких залежить вибір виду операції, взяли рівень поліорганної дисфункції/недостатності (ПОН/Д), виражений у кількості органів/систем, в яких спостерігаються відповідні клінічні та лабораторні симптоми, а також модифіковану систему АРАСНЕ II.

Розроблений алгоритм хірургічної тактики при АС має вірогідний вплив на показники ефективності лікування. Так, летальність при АС знизилась внаслідок оптимізації хірургічної тактики на 44,72% (з 18,38% до 12,70%), кількість рецидивів інтраабдомінальної інфекції, що викликали необхідність релапаротомій знизилась майже вдвічі, суттєво скоротились терміни перебування хворих у стаціонарах.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів клінічно-експериментального дослідження закономірностей формування абдомінального сепсису та нове вирішення важливої

науково-практичної *проблеми* – покращання профілактики та лікування хворих на абдомінальний сепсис, яке включає обґрунтування визначення абдомінального сепсису, розробку його класифікації, обґрунтування, розробку та оцінку ефективності нових методів діагностики, профілактики та лікування гнійно-септичних процесів очеревинної порожнини.

1. *Абдомінальний сепсис* (АС) є поліетіологічним захворюванням системного характеру із складним багатоланцюговим патогенезом та циклічним перебігом, неоднозначною морфологічною та клінічною картиною, при якому внаслідок порушення основних механізмів нормофізіологічного гомеостазу змінюються практично всі структурно-функціональні одиниці (органи і системи) його забезпечення. Наявність інфекційного вогнища з локалізацією в очеревинній порожнині, що обов'язково має супроводжуватись розвитком синдрому системної запальної реакції/відповіді та порушенням функціонального стану органів та систем до вираженого клінічного рівня, без, або з розвитком СПОН, засвідчує про формування АС.
2. Основними причинами розвитку АС виступають різні форми гострого перитоніту (76,89%), деструктивні форми гострого панкреатиту (20,59%), а також інші види хірургічної патології очеревинної порожнини інфекційного характеру (2,52%). АС ускладнює перебіг гнійно-запальних захворювань живота у 16,09%, при цьому його частота зустрічальності серед хворих хірургічного стаціонару складає 1,39%.
3. Розроблений спосіб моделювання АС шляхом уведення в очеревинну порожнину диференційовано дозованої кількості життєздатних колонійутворюючих еталонних штамів провідних збудників АС, які мають вираженні інвазійні властивості, підсилюванні впливом ад'ювантних субстанцій, що сприяє їх транслокації, є найбільш достовірним і адекватним поставленим завданням, що дає можливість чітко відтворювати більшість процесів, що відбуваються в організмі експериментальних тварин у залежності від видового складу та популяційного рівня бактеріальної контамінації та персистенції.
4. АС має поліетіологічну основу, його викликають асоціації умовно патогенних збудників, які складаються з 3-5 мікроорганізмів, що відносяться до 11 різних таксономічних груп. Провідними збудниками АС є умовно патогенні ешерихії, бактероїди, *S.aureus*, умовно патогенні ентеробактерії (клебсієли, протей, пантоєї), у меншій мірі, псевдомонади, превотели, пептокок та гриби *Candida*. Ці збудники найбільш часто (50-100%) виявляються у очеревинній порожнині та периферійній крові (9,07-76,8%) експериментальних тварин, а також у порожнині товстого і тонкого кишечника та формують його патологічно змінену мукозну мікрофлору, що є передумовою для розробки методів лікування та профілактики АС шляхом корекції виявлених порушень.
5. Активна транслокація мікроорганізмів при АС спостерігається вже впродовж 1-ї години моделювання патологічного процесу у 40% експериментальних тварин, досягаючи

максимальних значень після 24 годин розвитку АС, причому транслокація анаеробів не спостерігалась.

6. За клінічними спостереженнями бактеріємія виникає від 9,09% до 47,37% хворих на АС у залежності від клінічної форми захворювання. Провідними збудниками виступають ешерихії, а також, залежно від причини розвитку АС – стафілококи, бактероїди, умовно патогенні ентеробактерії, значно рідше епідермальний стафілокок та дріжджоподібні гриби *Candida*.
7. За даним дослідження чутливості анаеробних збудників АС *in vitro*, найактивнішими (72,3-98,8%) виявились похідні нітроїмідазолу, фторхінолони III-IV покоління та карбепенеми. Високу (63,2-99,3%) антибактеріальну активність відносно аеробних збудників АС мають цефалоспорини, карбепенеми, фторхінолони, аміноглікозиди та окремі пеніциліни, активність яких суттєво зростає при модифікації блокаторами β-лактамаз. Інші антибактеріальні препарати з лікувальною метою доцільно застосовувати при отриманні даних щодо чутливості мікроорганізмів у кожному конкретному клінічному випадку.
8. У патогенезі АС важливу роль відіграє формування імунної відповіді: зміни специфічного протиінфекційного імунітету при помірній та середній ступенях тяжкості АС значною мірою зумовлені нормофізіологічними (компенсаторно-приспосувальними) процесами в імунній системі. Порушення імунного статусу та неспецифічної резистентності при важкому сепсисі свідчить про формування неадекватності клітинної та гуморальної імунної відповіді тяжкості захворювання, що засвідчує розвиток імунологічної толерантності патологічного характеру, яка потенціюється багаторазовими оперативними втручаннями. Застосування розробленого способу імунореабілітації хворих на АС вірогідно підвищує (8,0%-28,8%) титри специфічних імуноглобулінів стосовно провідних збудників АС, знижує летальність (з 21,43% до 16,67%) та суттєво покращує його клінічний перебіг.
9. Для АС характерним є поліморфізм та багатокомпонентність змін морфологічної картини, які підтверджені розробленими способами графічної реконструкції та когерентної поляриметричної мікроскопії. Останні мають високу чутливість та інформативність при АС, дозволяють створити адекватну математичну модель патологічних змін, що відкриває нові можливості для вивчення патогенезу цієї недуги.
10. У формуванні АС важливу роль відіграють порушення первинного гемостазу та фібринолізу-протеолізу, які мають неоднорідний фазовий характер з ініціальним розвитком гіперкоагуляційного, гіперпротеолітичного стану, як складової частини синдрому системної запальної реакції, що призводить до ослаблення композитності сполучнотканинних структур різних органів, прогресування їхньої дисфункції, а для стінки кишечника – порушення механічної, а не тільки біологічної бар'єрної функції цього органу. У подальшому настає

виснаження фізіологічних механізмів компенсації зі значним домінуванням неспецифічного неферментного фібринолізу та коагулопатійного стану, що корелює з тяжкістю перебігу АС.

11. Розвиток АС характеризується зростанням концентрації гормонів кори наднирників на 47,9% і тільки при тяжкому сепсисі доцільно застосовувати замісну терапію внаслідок зниження рівня кортикостероїдів. Для АС характерною є гіперінсулінемія компенсаторного характеру і лише у хворих з тяжким перебігом спостерігається вірогідне зниження концентрації інсуліну. Динаміка змін концентрацій тиреоїдних гормонів при АС засвідчує багатовекторність впливу на їх концентрації та досить незначну залежність тяжкості перебігу хвороби від рівнів тиреоїдних гормонів, тому тільки при тяжких формах доцільно застосовувати замісну гормонотерапію. Зміни концентрації катехоламінів при абдомінальному сепсисі носять переважно компенсаторний характер, однак їх зниження та виснаження катехоламіндепонуючої функції еритроцитів у хворих на тяжкий сепсис і певною мірою, хворих на АС середнього ступеня тяжкості, свідчать про доцільність застосовування катехоламінів для компенсації зниження артеріального тиску та розвитку циркуляторних розладів у цих хворих.
12. Динаміка змін активності ферментних систем при АС є одним з патогенетичних маркерів розвитку поліорганної дисфункції та вказує на розвиток апоптозу, причому відносно низькі показники активності амінотрансфераз у хворих на тяжкий сепсис зумовлені надмірною активацією протеолітичних систем, що підтверджується змінами активності креатинфосфокінази, як маркера прогресування катаболічних процесів посиленого протеолізу в організмі при абдомінальному сепсисі. Активність γ -глутамілтранспептидази корелятивно зростає відповідно до ступенів тяжкості, що є проявом розвитку явищ перекисного окиснення білкових структур та засвідчує доцільність використання цього параметру для прогнозування ступеню тяжкості перебігу АС. У хворих на АС формується гіперглікемічний стан стресового, компенсаторного характеру без виснаження продукції цього основного субстрату енергообміну. Динаміка змін показників білкового обміну вказує на катаболічні процеси, а ліпідного – на порушення енергетичних та обмінних процесів, що поєднується з розвитком АС.
13. Дисфункція паренхіматозних органів при АС протікає за двома періодами. Перший – характеризується стресовим характером змін, гіперактивацією компенсаторних механізмів, які спрямовані на корекцію порушень гомеостазу, що формуються в організмі – гіперстимуляції, як різновиду адаптивної реакції. Подальший розвиток абдомінального сепсису супроводжується пригніченням функціональної активності органів, охоплює всі складові і знаходить своє підтвердження за даними морфологічного дослідження. Переважна більшість встановлених порушень функціонального стану органів при АС не виявляються рутинними методиками, що може призводити до запізнілої діагностики, а також недооцінки тяжкості стану пацієнта.

14. Розроблені нові методи та критерії діагностики гнійно-запальних захворювань органів очеревинної порожнини дозволяють об'єктивізувати діагноз та забезпечити адекватну профілактику прогресування АС. Основою профілактики розвитку АС, окрім адекватної діагностики є запропоновані алгоритм антибіотикопротекції та метод коносації, клінічна ефективність яких становить 32,22-43,75%.
15. Запропонована комплексна тактика лікування АС, що включає розроблені та удосконалені методи хірургічного лікування, а також алгоритми хірургічної активності та системної етіотропної антибактеріальної терапії, корекції ентеральної дисфункції при АС, мають високу ефективність і дозволяють знизити летальність на 44,72%, середню тривалість госпіталізації на 25,89%, частоту розвитку ускладнень з боку післяопераційної рани на 39,45%

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для покращання ефективності лікування хворих на АС у клінічній практиці доцільно застосовувати розроблену етіологічно та патогенетично обґрунтовану класифікацію, яка базується на визначенні ступенів тяжкості перебігу АС та застосуванні модифікованої системи оцінки тяжкості стану пацієнта АРАСНЕ II.
2. З метою прогнозування розвитку АС у хворих гнійно-запальними захворюваннями органів очеревинної порожнини необхідно використовувати показники вуглеводного (концентрація глюкози плазми, імунореактивний інсулін) та ліпідного обмінів (тригліцериди, холестерол), а також параметри імунного статусу організму.
3. Усім хворим на АС з тяжким (III ступінь) перебігом доцільно у комплекс лікувальних заходів включати розроблений метод імунореабілітації шляхом введення гіперімунної плазми донорів, які перенесли гостру хірургічну інтраабдомінальну інфекцію 1,5-6 місяців до моменту донорства.
4. Системна етіотропна антибактеріальна терапія АС має здійснюватись з урахуванням розробленого алгоритму, антибіотиками широкого спектру бактерицидної дії з обов'язковим застосуванням антианаеробних препаратів, у моно-, подвійному та потрійному режимах, з урахуванням результатів мікробіологічного моніторингу, первинної локалізації патологічного вогнища, можливості комбінації препаратів та шляхів введення. Антибіотикопротекцію АС необхідно здійснювати в усіх випадках згідно розробленого алгоритму з урахуванням категорії складності та контамінації оперативного втручання.
5. З метою корекції ентеральної дисфункції усім хворим на АС доцільно використовувати розроблений алгоритм, який включає визначення ступеню порушення функції кишечника, його інтубацію зондом власної конструкції, лаваж та ентеросанацію у комбінації з раннім зондовим та беззондовим харчуванням. У хворих на тяжкий АС з лікувальною метою, а з профілактичною

метою також хворим гнійно-запальними захворюваннями очеревинної порожнини слід також здійснювати колоносанацію розробленим способом.

6. Для підвищення ефективності оперативного втручання необхідно застосовувати розроблені методи санації та дренування очеревинної порожнини. При цьому доцільно використовувати спеціальні заходи захисту лінії швів та перев'язувальний матеріал з підвищеними сорбційними властивостями, що забезпечує зниження частоти ускладнень з боку операційної рани.

7. Згідно розробленого алгоритму оперативної активності при АС, слід програмувати необхідність повторних оперативних втручання, з урахуванням локальних (неконтрольована кишкова дисфункція, нестабільність локальної гемодинаміки, некрози очеревини, неможливість повного контролю вогнища інфекції, недостатньо контрольоване джерело кровотечі, значна кількість ексудату, його особливості, розповсюдженість процесу, потенційна нежиттєздатність кишечника, порушення герметизму) та загальних критеріїв (>3 уражених органів чи систем, АРАСНЕ II>15) перебігу АС.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Місцевий перитоніт /Мільков Б.О., Білоокий В.В., Ахтемійчук Ю.Т., Боднар Б.М., Бурденюк І.Т., Власов В.В., Бочаров А.В., Сидорчук Р.І., Польовий В.П., Брожник В.Л. – Чернівці. – 2001. – 206 с.

Здобувач написав 3 глави "Мікрофлора при місцевому перитоніті".

2. Сидорчук Р.І. Динаміка структури гострої хірургічної патології органів черевної порожнини в Чернівецькому регіоні //Бук. мед. вісник. – 2001. – Том 5, №2. – С.135-136.
3. Сидорчук Р.І. Абдомінальний сепсис: класифікація //Шпитальна хірургія. – 2002. – №3. – С.72-75.
4. Сидорчук Р.І. Динаміка змін систем протеолізу-фібринолізу міокарда та плазми крові в умовах абдомінального сепсису //Бук. мед. вісник. – 2002. – Том 6, №4. – С. 198-201.
5. Сидорчук Р.І. Динаміка змін систем протеолізу-фібринолізу легень при абдомінальному сепсисі //Шпитальна хірургія – 2002. – №4. – С. 49-51.
6. Сидорчук Р.І. Системи протеолізу-фібринолізу печінки в умовах абдомінального сепсису //Галицький лікарський вісник. – 2003. – Том 10, №1. – С. 92-94.
7. Сидорчук Р.І. Експериментальне обґрунтування ефективності використання окремих систем оцінки тяжкості стану хірургічних хворих //Бук. мед. вісник. – 2003. – Том 7, №1. – С.20-207.
8. Сидорчук Р.І. Системи протеолізу-фібринолізу стінки товстої кишки в умовах абдомінального сепсису //Шпитальна хірургія – 2003. – №1. – С. 78-80.
9. Сидорчук Р.І. Порушення локального протеолізу-фібринолізу стінки тонкої кишки в умовах абдомінального сепсису //Бук. мед. вісник. – 2003. – Том 7, №2. – С. 169-171.

10. Сидорчук Р.І. Порушення білкового та ліпідного обміну при абдомінальному сепсисі //Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2003. – Том 7, №2/2. – С.747-750.
11. Сидорчук Р.І. Зміни систем протеолізу-протеолізу нирок за абдомінального сепсису //Харківська хірургічна школа. – 2003. – №3. – С.42-45.
12. Сидорчук Р.І. Вплив окремих методів лікування абдомінального сепсису на системи протеолізу-фібринолізу міокарда та плазми крові //Науковий вісник Ужгородського університету (серія Медицина). – 2003. – Вип. 21. – С.200-204.
13. Сидорчук Р.І. Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори жовчі, вмісту очеревинної порожнини та периферійної крові у хворих на деструктивний холецистит, ускладнений абдомінальним сепсисом //Клін. та експ. патологія. – 2004. – Том 3, №2. – С. 420-425.
14. Сидорчук Р.І. Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори дуоденального та шлункового вмісту, очеревинної порожнини та периферичної крові хворих на перфоративну виразку, ускладнену абдомінальним сепсисом //Шпитальна хірургія. – 2004. – №1. С. 97-101.
15. Сидорчук Р.І. Мікрофлора тканини підшлункової залози, вмісту черевної порожнини (чепцевої сумки) та периферичної крові хворих на деструктивний панкреатит: формування абдомінального сепсису //Харківська хірургічна школа. – 2004. – №3 (12). – С. 9-13.
16. Сидорчук Р.І. Порушення метаболізму вуглеводів при абдомінальному сепсисі //Шпитальна хірургія. – 2004. – №4. – С.41-44.
17. Сидорчук Р.І. Динаміка змін видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки при експериментальному абдомінальному сепсисі //Український медичний альманах. – 2004. – Том 7, №4. – С. 53-57.
18. Сидорчук Р.І. Амінотрансферазна активність при абдомінальному сепсисі та синдромі системної запальної реакції //Експериментальна і клінічна медицина. – 2004. – №4. – С. 177-180.
19. Кулачек Ф.Г., Карлійчук О.А., Сидорчук Р.І., Іващук О.І., Паляниця А.С., Воляннюк П.М., Хомко О.Й., Петрюк Б.В., Іващук С.І., Сидорчук Л.П., Білик І.І. Макроморфологічна характеристика розвитку системної запальної реакції та абдомінального сепсису //Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2003. – Том 2, №4. – С.20-23.

Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував отримані дані, підготував публікацію.

20. Сидорчук Р.І., Кулачек Ф.Г., Білик І.І., Білик І.С., Кнут Р.П., Дикий М.В., Сидорчук Л.П. Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори червоподібного відростка, очеревинної порожнини та периферичної крові хворих на абдомінальний сепсис унаслідок деструктивного апендициту //Харківська хірургічна школа. – 2003. – №4 (9). – С.75-79.

Здобувач здійснив оперативні втручання, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував дані.

21. Кулачек Ф.Г., Карлійчук О.О., Сидорчук Р.І., Івашук О.І., Паляниця А.С., Воляннюк П.М., Петрюк Б.В., Хомко О.Й., Білик І.І., Івашук С.І., Сидорчук Л.П. Гістоморфологічна характеристика розвитку системної запальної реакції та абдомінального сепсису //Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Том 3, №1. – С.32-40.

Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував отримані дані. Особистий внесок 55%.

22. Сидорчук Р.І., Хомко О.Й., Грудецький В.В., Галіц В.К., Маркуш В.В., Сидорчук Л.П., Петрюк Б.В. Зміни кишкової стінки за умов абдомінального сепсису: оцінка ефективності деяких методів лікування //Медицина транспорту України. – 2005. – №3. – С.12-16.

Здобувач здійснював літературний пошук, забір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.

23. Сидорчук Р.І., Хомко О.Й., Грудецький В.В., Галіц В.К., Сидорчук Л.П. Порушення в системі первинного гемостазу за абдомінального сепсису //Медицина транспорту України. – 2005. – №4. – С.78-81.

Здобувач здійснював оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.

24. Пат. UA №39686 А, МПК 7 А61В17/00. Спосіб моделювання перитоніту. Пат. UA №39686 А, МПК 7 А61В17/00; Сидорчук Р.І. – № 2000127365; Заявл. 21.12.2000; Опубл. 15.06.2001, Бюл. №5. – 3 с.

25. Пат. UA №40331, МПК 7 А 61 М3/02 А. Спосіб колосанації. Пат. UA №40331 А, МПК 7 А 61 М3/02 А; Сидорчук Р.І. – № 2000127141; Заявл. 12.12.2000; Опубл. 16.07.2001, Бюл.№6. – 4 с.

26. Пат. UA №40405 А, МПК 7 А61В17/00. Спосіб санації черевної порожнини при перитоніті. Пат. UA №40405 А, МПК 7 А61В17/00; Сидорчук Р.І. – №2001010141; Заявл. 05.01.2001; Опубл. 16.07.2001, Бюл. №6. – 3 с.

27. Пат. UA №40406 А, МПК А 61 N5 073, А 61 В 17/00. Спосіб оперативного лікування гострого перитоніту. Пат. UA №40406 А, МПК А 61 N5 073, А 61 В 17/00; Сидорчук Р.І. – №2001010142; Заявл. 05.01.2001; Опубл. 16.07.2001, Бюл. №6. – 3 с.

28. Пат. UA №39635 А, МПК 7 А61М25/08. Пристрій для введення катетерів. Пат. UA №39635 А, МПК 7 А61М25/08; Сидорчук Р.І., Кулачек В.Ф – №2000116522; Заявл. 20.11.2000; Опубл. 15.06.2001, Бюл. №5. – 3 с.

Здобувачу належить ідея, теоретичне обґрунтування, патентно-інформаційний пошук, здійснення та оцінка ефективності способу.

29. Пат. UA №39684 А, МПК 7А61 В10/00. Спосіб графічної реконструкції. Пат. UA №39684 А, МПК 7А61 В10/00; Шумко Б.І., Сидорчук Р.І., Луканьова С.М. – № 200127363; Заявл. 21.12.2000; Опубл. 15.06.2001, Бюл. №5. – 2 с.

Здобувач здійснив патентно-інформаційний пошук, впровадив спосіб.

30. Пат. UA №41817 А, МПК А 61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування гострого перитоніту. Пат. UA №41817 А, МПК А 61 В 17/00; Рябий С.І., Сидорчук Р.І., Шумко Б.І. – №2001010387; Заявл. 18.01.2001; Опубл. 17.09.2001, Бюл. №8. – 3 с.

Здобувач розробив та впровадив спосіб, здійснив оцінку ефективності.

31. Пат. UA №42343 А, МПК 7 А61 В 7/00. Спосіб діагностики хірургічних захворювань живота. Пат. UA №42343 А, МПК 7 А61 В 7/00; Сидорчук Р.І., Шумко Б.І., Бродовський С.П. – №2001010388; Заявл. 18.01.2001; Опубл. 15.10.2001, Бюл. №9. – 4с.

Здобувач розробив та впровадив спосіб, підсумував клінічні результати.

32. Пат. UA №4875 U МПК 7 G 09 B 23/28. Спосіб лікування абдомінального сепсису. Пат. UA №4875 U МПК 7 G 09 B 23/28; Фомін П.Д., Сидорчук Р.І., Дикий М.В., Кнут Р.П., Білик І.І., Ротар Р.В., Сидорчук Л.П. – № 20040503567; Заявл. 13.05.2004; Опубл. 15.02.2005, Бюл. №2. – 2 с.

Здобувач здійснив обґрунтування, розробив та впровадив спосіб, проаналізував ефективність.

33. Пат. UA №4876 U МПК 7 А 61 В 17/60, А 61 К 35/16. Спосіб моделювання абдомінального сепсису. Пат. UA №4876 U МПК 7 А 61 В 17/60, А 61 К 35/16; Фомін П.Д., Сидорчук Р.І., Кнут Р.П., Дикий М.В., Білик І.І., Ротар Р.В., Сидорчук Л.П. – № 20040503565; Заявл. 13.05.2004; Опубл. 15.02.2005, Бюл. №2. – 2 с.

Здобувач здійснив патентно-інформаційний пошук, розробив та впровадив спосіб, у порівняльному аспекті проаналізував відповідність клінічному прототипу.

34. Пат. UA №50027А МПК 7 А61В1/00, А61В16/00. Пристрій для діагностики життєздатності патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів. Пат. UA №50027А МПК 7 А61В1/00, А61В16/00; Іфтодій А.Г., Більцан О.В., Сидорчук Р.І. – №20001164119; Заявл. 14.11.2000; Опубл. 15.10.2002, Бюл. №10. – 2 с.

Здобувач брав участь у впровадженні способу та оцінював його ефективність.

35. Пат. UA №50481А, МПК 7 А61 В 17/00. Спосіб хірургічного лікування абдомінального сепсису. Пат. UA №50481А, МПК 7 А61 В 17/00; Сидорчук Р.І., Кнут Р.П., Дикий М.В., Сидорчук Л.П. – № 2002010543; Заявл. 22.01.2001; Опубл. 15.10.2002, Бюл. №10. – 3 с.

Здобувачу належить ідея, патогенетичне обґрунтування способу, здійснення клінічної апробації та оцінки ефективності.

36. Пат. UA №50514А, МПК 7 А61 М25/00. Спосіб введення лікарських препаратів. Пат. UA №50514А, МПК 7 А61 М25/00; Дикий М.В., Кнут Р.П., Сидорчук Р.І., Сидорчук Л.П., Сидорчук Л.І., Сидорчук О.І. – № 2002020843; Заявл. 01.02.2002; Опубл. 15.10.2002, Бюл. №10. – 2 с.

Здобувач здійснив патентно-інформаційний пошук, розробив та впровадив спосіб, оцінив його ефективність.

37. Пат. UA №58346A МПК 7 G 09 B 23/28. Спосіб моделювання гострого перитоніту. Пат. UA №58346A МПК 7 G 09 B 23/28; Дикий М.В., Сидорчук Р.І., Кнут Р.П. – № 2002119485; Заявл. 28.11.2002; Опубл. 15.07.2003, Бюл. №7. – 2 с.

Здобувач здійснив патогенетичне обґрунтування, впровадив спосіб, оцінив його ефективність та відповідність клінічному прототипу.

38. Пат. UA №61547A МПК 7 A 61 B 5/04. Спосіб діагностики гострої хірургічної патології живота. Пат. UA №61547A МПК 7 A 61 B 5/04; Кнут Р.П., Сидорчук Р.І., Дикий М.В., Карлійчук О.О., Сидорчук Л.П. – № 2003021700; Заявл. 26.02.2003; Опубл. 17.11.2003, Бюл. №11. – 2 с.

Здобувач здійснив патогенетичне обґрунтування, розробив та впровадив спосіб, оцінив його достовірність.

39. Сидорчук Р.І. Динаміка активності α -амілази крові хворих на гострий перитоніт //Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2000. – Т.1, №1. – С. 77-79.
40. Сидорчук Р.І. Оцінка ефективності профілактики інфекційних ускладнень абдомінальної травми //Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. – 2000. – Т.1, №2. – С. 30-34.
41. Sydorhuk R.I. Laser polarimetry of conjunctive biotissues //Proceedings of SPIE. – 2001. – Vol.4705. – P. 194-202.
42. Сидорчук Р.І. Абдомінальний сепсис: сучасний стан проблеми //Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т.6, №3. – С. 234-237.
43. Фундюр В.Д., Кулачек Ф.Г., Самохваленко І.Б., Бродовський С.П., Сидорчук Р.І., Левицький Н.А., Білик І.С., Боднар О.Б., Скурчанський П.М. Обґрунтування застосування внутрішньоабдомінального електрофорезу при обмеженому гнійному перитоніті апендикулярного генезу //Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т.3, №3. – С. 233-235.

Здобувач здійснив оперативні втручання та забір матеріалу для дослідження, узагальнення даних.

44. Гайдаш І.С., Флегонтова В.В., Волянський А.Ю., Сидорчук Р.І. Антиккомплементарна та антилізоцимна активність збудників внутрішньогоспітальних інфекцій //Науковий вісник Ужгородського університету (серія Медицина). – 2000. – Вип.11. – С. 112–114.

Здобувач здійснив забір матеріалу для дослідження, літературний пошук, аналіз та узагальнення даних

45. Sydorhuk I.I., Ushenko O.G., Sydorhuk R.I., Levitska S.A. Laser polarimetry of biotissues //Proceedings of SPIE. – 2000. – Vol. 4242. – P. 218-227.

Здобувач здійснив літературний пошук, забір матеріалу для дослідження, підготував публікацію.

46. Сидорчук Р.І., Сидорчук Л.П. Ураження міокарду за гострої хірургічної патології //Матеріали VI Конгресу кардіологів України, Київ. – 2000. – С. 221.

Здобувач здійснив літературний пошук, забір матеріалу для дослідження, Аналіз та узагальнення отриманих даних, підготував доповідь.

47. Гайдаш І.С., Флегонтова В.В., Сидорчук Р.І., Гречко В.А., Суглобов Є.В., Шевченко М.Ю., Амер Ал-Омари. Вплив стафілококів на показники клітинного імунітету //Інфекційні хвороби. – 2000. – №3. – С. 9-11.

Здобувач здійснив оперативні втручання та забір матеріалу для дослідження, аналіз та узагальнення даних.

48. Карлійчук О.О., Кулачек Ф.Г., Білик С.І., Сидорчук Р.І., Білик І.І. Використання ентеросгелю у комплексному лікуванні та профілактиці інтраперитонеальних ускладнень при гострому холециститі //Шпитальна хірургія. – 2001. – №4. – С. 19-21.

Здобувач здійснив оперативні втручання, порівняльний аналіз та узагальнення отриманих даних.

49. Гайдаш І.С., Флегонтова В.В., Сидорчук Р.І., Суглобов Є.В., Бондарев Р.В., Рубан О.В. Імуносупресивні властивості пептидогліканів Грам позитивних збудників абдомінальних гнійно-запальних інфекцій хірургічного профілю //Інфекційні хвороби. – 2001. – №3. – С. 55-58.

Здобувач здійснив забір матеріалу для дослідження, літературний пошук, аналіз та узагальнення даних, готував публікацію.

50. Карлійчук О.А., Сидорчук Р.І., Кулачек В.Ф., Воляннюк П.М. Ефективність застосування колоносанації з приводу перитоніту біліарного генезу //Клінічна хірургія. – 2001. – №6 (699). – С. 35-38.

Здобувач здійснив колоносанації, провів аналіз та узагальнення даних, підготував публікацію.

51. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С., Халатурник М.В., Сидорчук Р.І., Шумко Б.І. "Приховане" ушкодження проксимального відділу нефрону //Одеський медичний журнал. – 2001. – №5(67). – С. 16-19.

Здобувач здійснив літературний пошук, аналіз та узагальнення даних.

52. Сидорчук Л.П., Сидорчук Р.І., Петрюк Т.А. Використання селективних β_1 -адреноблокаторів небівололу та атенололу в лікуванні післяопераційних хворих із супутньою артеріальною гіпертензією //Тези доповідей II Національного з'їзду фармакологів України. – 2001. – С. 218.

Здобувач здійснив оперативні втручання, аналіз та узагальнення даних.

53. Мільков Б.І., Польовий В.П., Гресько М.М., Білоокий В.В., Сидорчук Р.І., Польова С.П., Бурденюк І.Т. Антибіотикотерапія та стан імунної системи при перитоніті //Матеріали XX З'їзду хірургів України. – Тернопіль. – 2002. – С. 321-322.

Здобувач здійснив літературний пошук, забір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних.

54. Сидорчук Р.І., Карлійчук О.А. Колоносанация та антибіотикопрофілактика абдомінального сепсису //Матеріали ХХ З'їзду хірургів України. – Тернопіль. – 2002. – С. 363-364.

Здобувач визначив клінічні групи, здійснив забір експериментального матеріалу, статистичну обробку даних, підготував доповідь

55. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.А., Сидорчук Л.П., Волянчук П.М., Білик І.С., Паляниця А.С., Левицький Н.А., Кудла А.О., Петрюк Б.В., Білик І.І., Ротар О.В., Гаєвський Л.Д. Оптимізація антибіотикопрофілактики абдомінального сепсису в залежності від віку пацієнтів //Тези доповідей наукової конференції “Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків”. – Чернівці. – 2002. – С. 28.

Здобувач визначив клінічні групи, здійснив статистичну обробку даних, доповідь.

56. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.О., Сидорчук Л.П., Волянчук П.М., Білик І.С., Паляниця А.С., Левицький Н.А., Кудла А.О., Білик І.І. Профілактика абдомінального сепсису в осіб старшого та похилого віку //Тези доповідей наукової конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження професора Г.П. Калини (Чернівці, 17 травня 2002р.). – Чернівці: БДМА. – 2002. – С. 67-68.

Здобувач здійснив оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення, підготував доповідь.

57. Абдульхакім Аль Сабан, Волянська Н.П., Сидорчук Р.І., Огнева А.Г., Киван Ахмед Муаммар, Кучма І.Ю., Климов О.І., Кліса Т.Л., Тарасов О.А., Тец О.Б. Біологічні властивості та чутливість до протимікробних препаратів збудників гнійно-запальних інфекцій //Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №4. – С. 165-168.

Здобувач здійснив забір матеріалу для дослідження, статистичну обробку даних, аналіз та їх узагальнення.

58. Кнут Р.П., Сидорчук Р.І., Дикий М.В. Особливості змін кишкової стінки при гострому перитоніті //Тези доповідей 72-ї Міжвузівської конференції студентів і молодих вчених. – 2003, Івано-Франківськ. – С. 52.

Здобувач провів експеримент, здійснив статистичну обробку даних, їх аналіз.

59. Дикий М.В., Сидорчук Р.І., Кнут Р.П. Печінкова недостатність при абдомінальному сепсисі //Тези доповідей 72-ї Міжвузівської конференції студентів і молодих вчених. – 2003, Івано-Франківськ. – С. 62.

Здобувач здійснив забір матеріалу, статистичну обробку даних та узагальнення.

60. Сидорчук О.І., Кулачек Ф.Г., Дикий М.В., Сидорчук Р.І., Кнут Р.П., Кудла А.О., Волянчук П.М., Паляниця А.С., Карлійчук О.А., Білик І.І., Виноградський А.Л., Сидорчук Л.П. Антибактеріальна терапія післяопераційного перитоніту у онкохворих //Тези VI-ї конференції

молодих онкологів України "Сучасні проблеми експериментальної та клінічної онкології". – Київ. – 2003. – С.55.

Здобувач здійснив набір та обробку матеріалу, аналіз даних.

61. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.О., Кудла А.О., Білик І.І., Левицький Н.А., Паляниця А.С., Петрюк Б.В., Кнут Р.П., Дикий М.В., Сидорчук Л.П. Хірургічна тактика при гострому холециститі у осіб похилого та старечого віку //Українські медичні вісті. – 2003. – Том.5, Ч.1(63). – С.181.

Здобувач здійснив аналіз літературних джерел, оперативні втручання, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку даних.

62. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.О., Кудла А.О., Білик І.С., Левицький Н.А., Паляниця А.С., Петрюк Б.В., Кнут Р.П., Дикий М.В., Сидорчук Л.П. Особливості первинно-радикальних втручань при гострій непрохідності ободової кишки пухлинного генезу у хворих похилого та старечого віку //Українські медичні вісті. – 2003. – Том.5, Ч.1(63). – С.167.

Здобувач здійснив операції, набір клінічного матеріалу, статистичну обробку даних, підготував публікацію.

63. Sydorчук R.I., Fomin P.D., Sydorчук I.I., Knut R.P., Dykyu M.V., Sydorчук L.P. Aminotransferase activity under abdominal sepsis: multiple organ dysfunction syndrome //GUT. – 2004. – Vol.53 (Suppl. VI). – P. A164.

Здобувач визначив контингент хворих, здійснив оперативні втручання, огляд літератури, статистичну обробку даних, узагальнив та проаналізував отримані дані, підготував доповідь.

64. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.А., Білик І.С., Паляниця А.С., Білик І.І., Дикий М.В., Кнут Р.П., Боданюк А.А., Сидорчук Л.П. Зміни мікрофлори біологічних середовищ у хворих з абдомінальним сепсисом внаслідок деструктивного холецистититу //Шпитальна хірургія. – 2004. – №3. – С. 19-22.

Здобувач здійснив оперативні втручання, забір матеріалу, узагальнив отримані дані, підготував публікацію.

65. Knut R.P., Sydorчук R.I., Sydorчук L.P., Sydorчук I.I., Dykyu M.V. Hepatic and kidney tissue proteolytic activity under abdominal sepsis //GUT. – 2004. – Vol.53 (Suppl. VI). – P. A164-A165.

Здобувач здійснив експеримент, забір та статистичну обробку даних, узагальнив та проаналізував отримані дані, підготував доповідь.

66. Dykyu M.V., Sydorчук R.I., Sydorчук I.I., Sydorчук L.P., Knut R.P. Cardio-pulmonary complex proteolytic and fibrinolytic activity peculiarities under abdominal sepsis //GUT. – 2004. – Vol.53 (Suppl. VI). – P. A165.

Здобувач здійснив експеримент, провів статистичну обробку, узагальнив та проаналізував отримані дані, підготував доповідь.

67. Карлійчук О.О., Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Дарагмех М. Мікробіологічна характеристика жовчі, перитонеального ексудату та порожнини товстої кишки при жовчному перитоніті //Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3, №3. – С. 81.

Здобувач здійснив забір матеріалу, узагальнив та проаналізував отримані дані, провів статистичну обробку.

68. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Ротар О.В., Малішевський І.О., Кулачек Я.В., Дарагмех М. Однорядний шов у хірургії порожнистих органів //Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3, №3. – С. 82-83.

Здобувач здійснив оперативні втручання, аналіз та узагальнення даних.

69. Сидорчук Р.І., Сидорчук Л.П., Дикий М.В., Карлійчук О.О. Зміна парціального тиску кисню та вуглекислого газу артеріальної крові у хворих на абдомінальний сепсис //Актуальні питання хірургії пошкоджень, ортопедії, кардіології, неврології та педіатрії. – Львів – 2004. – С. 98.

Здобувач розробив протокол дослідження та його методологію, здійснив забір більшої частини матеріалу, проаналізував та узагальнив результати.

70. Сидорчук Р.І., Сидорчук Л.П., Дикий М.В., Карлійчук О.О. Функціональний стан дихальної системи у хворих на абдомінальний сепсис при травматичному пошкодженні порожнистих органів //Актуальні питання хірургії пошкоджень, ортопедії, кардіології, неврології та педіатрії. – Львів – 2004. – С. 103.

Дисертант провів основну частину клінічного дослідження, проаналізував отримані результати, підготував доповідь.

71. Карлійчук О.О., Сидорчук Р.І., Виноградський А.Л., Дикий М.В. Застосування колоносанації при перитонітах біліарного генезу посттравматичного походження //Актуальні питання хірургії пошкоджень, ортопедії, кардіології, неврології та педіатрії. – Львів – 2004. – С. 102.

Здобувач здійснив колоносанації, провів статистичну обробку отриманих результатів, узагальнив їх, визначив висновки та практичні рекомендації.

72. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.А., Сидорчук Л.П., Воляннюк П.М., Білик І.С., І.І.Білик, Дарагмех М. Профілактика абдомінального сепсису в осіб старшого та похилого віку //Сепсис: патогенез, діагностика та терапія. – Харків. – 2004. – С. 134.

Здобувач здійснив оперативні втручання, підготував доповідь.

73. Кулачек Ф.Г., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.О., Білик І.С., Воляннюк П.М., Петрюк Б.В., Білик І.І. Застосування колоносанації в абдомінальній хірургії //Сепсис: патогенез, діагностика та терапія. – Харків. – 2004. – С. 135.

Здобувач здійснив колоносанації, провів літературний пошук, узагальнив та проаналізував отримані дані, підготував доповідь.

74. Фомін П.Д., Сидорчук Р.І., Сидорчук Л.П. Динаміка рівня креатинфосфокінази у хворих з абдомінальним сепсисом //Сепсис: патогенез, діагностика та терапія. – Харків. – 2004. – С. 220

Здобувач здійснив набір та обробку клінічного матеріалу, статистичну обробку даних, узагальнив та проаналізував отримані дані.

75. Fomin P.D., Sydorчук R.I., Olsson S.Å., Sydorчук I.I., Sydorчук L.P., Staël von Holstein C. Abdominal sepsis: efficacy of passive Immunotherapy //Сепсис: патогенез, діагностика та терапія. – Харків. – 2004. – С. 251.

Здобувач розробив метод імунореабілітації, здійснив набір та обробку клінічного та експериментального матеріалу, узагальнив та оцінив отримані результати.

76. Сидорчук Р.І., Фомін П.Д., Сидорчук І.Й., Сидорчук Л.П., Дикий М.В., Кнут Р.П. Оптимізація етіотропної терапії абдомінального сепсису //Тези доповідей X-го Конгресу СФУЛТ. – Чернівці-Київ-Чикаго. – 2004. – С. 486-487.

Здобувач здійснив літературний пошук, забір клінічного матеріалу, узагальнив та проаналізував отримані дані, розробив алгоритм антибактеріальної терапії.

77. Фомін П.Д., Сидорчук Р.І., Сидорчук І.Й., Сидорчук Л.П., Дикий М.В., Кнут Р.П. Динаміка рівня креатинфосфокінази у хворих з абдомінальним сепсисом //Тези доповідей X-го Конгресу СФУЛТ. – Чернівці-Київ-Чикаго. – 2004. – С. 491-492.

Здобувач здійснив підбір хворих, забір клінічного матеріалу, узагальнив та проаналізував отримані дані.

78. Sydorчук R.I., Fomin P.D., Sydorчук L.P., Sydorчук I.I., Dykyu M.V., Knut R.P. Abdominal sepsis: efficacy of passive immunotherapy //Programme and Abstracts of the 1st International Congress of the European Academy of Surgical Sciences. – Gdansk (Poland), 2004. – P. 68.

Здобувач провів експеримент, здійснив забір клінічного матеріалу, розробив метод імунореабілітації, узагальнив та проаналізував дані, підготував доповідь.

79. Кулачек Ф.Г., Дикий М.В., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.О., Кнут Р.П., Боданюк А.А. Профілактика розвитку післяопераційного гнійного холангіту при гострому деструктивному холециститі у людей похилого та старечого віку //Матеріали XXI З'їзду хірургів України. – Запоріжжя, 2005. – С. 199-201.

Здобувач здійснив клінічні дослідження (забір та обробку матеріалу), статистичну обробку, підготував доповідь.

80. Сидорчук Р.І., Хомко О.Й., Сидорчук Л.П., Грудецький В.В. Амінотрансферазна активність у разі абдомінального сепсису та синдрому системної запальної реакції //Медицина транспорту України. – 2005. – №2 (14). – С. 18-22.

Здобувач здійснив відбір хворих, оперативні втручання, забір матеріалу, аналіз та узагальнення даних.

81. Кулачек Ф.Г., Паляниця А.С., Білик І.С., Іващук О.І., Сидорчук Р.І., Карлійчук О.А. Використання ентеросорбції у комплексному лікуванні гострого панкреатиту //Хірургія України. – 2005. – №1(13). – С. 14-18.

Здобувач здійснив комплекс клінічних досліджень, провів статистичну обробку результатів та їх узагальнення.

82. Sydorчук R.I., Fomin P.D., Olsson S.A., Sydorчук L.P., Sydorчук I.I., Knut R.P., Dykyu M.V. Aminotransferase activity under abdominal sepsis: impact on liver and multiple organ dysfunction syndrome //Матеріали науково – практичної конференції з міжнародною участю "Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів". – Харків. – 2005. – С.18.

Дисертант провів літературний пошук, приймав участь в проведенні клінічних досліджень, проаналізував одержані результати, описав та узагальнив їх, підготував доповідь.

83. Сидорчук Р.І., Фомін П.Д., Кулачек Ф.Г., Сидорчук Л.П. Динаміка креатинфосфокіназної активності у хворих з абдомінальним сепсисом //Матеріали науково – практичної конференції з міжнародною участю "Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів". – Харків. – 2005. – С.198.

Внесок здобувача є основним і полягає у виборі контингенту хворих, здійсненні комплексу клінічного дослідження, аналізі та узагальненні результатів.

АНОТАЦІЯ

Сидорчук Р.І. *Комплексне лікування хворих на абдомінальний сепсис (клінічно-експериментальне дослідження). – Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2006.

Дисертаційна робота присвячена проблемі покращання профілактики та лікування хворих на абдомінальний сепсис. Встановлено частоту зустрічальності абдомінального сепсису, проаналізовано причини його виникнення. В експерименті та клініці встановлено роль мікроорганізмів різних таксономічних груп, порушень системного імунітету та неспецифічної резистентності, змін різних ланок метаболізму, гормональної регуляції гомеостазу при абдомінальному сепсисі. Здійснено поглиблене вивчення патоморфологічних змін при абдомінальному сепсисі, за допомогою методу когерентної поляриметричної мікроскопії створено математичну модель морфологічної картини. На основі поглибленого дослідження етіології та патогенезу абдомінального сепсису визначено його поняття та класифікація. Розроблені алгоритми оперативної активності, корекції ентеральної дисфункції, системної етіотропної антибактеріальної терапії та антибіотикопрофілактики гнійно-септичних ускладнень. В експерименті та клініці оцінено ефективність розробленого комплексу лікувальних заходів.

Ключові слова: абдомінальний сепсис, класифікація, алгоритм, етіологія, патогенез, методи лікування.

АННОТАЦІЯ

Сидорчук Р.И. *Комплексное лечение больных абдоминальным сепсисом (клинико-экспериментальное исследование).* – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МОЗ Украины, Киев, 2006.

Диссертационная работа посвящена проблеме улучшения профилактики и лечения больных абдоминальным сепсисом. Установлена частота встречаемости абдоминального сепсиса, проанализированы причины его возникновения. В эксперименте и клинике установлена роль микроорганизмов разных таксономических групп, нарушений системного иммунитета и неспецифической резистентности, изменений разных звеньев метаболизма, гормональной регуляции гомеостаза при абдоминальном сепсисе. Осуществлено углубленное изучение патоморфологических изменений при абдоминальном сепсисе, с помощью метода когерентной поляриметрической микроскопии создана математическая модель морфологической картины. Основываясь на результатах углубленного изучения этиологии и патогенеза абдоминального сепсиса, определены его понятие и классификация. Разработаны алгоритмы оперативной активности, коррекции энтеральной дисфункции, системной этиотропной антибактериальной терапии и антибиотикопрофилактики гнойно-септических осложнений. В эксперименте и клинике оценена эффективность разработанного комплекса лечебных мероприятий.

Ключевые слова: абдоминальный сепсис, классификация, алгоритм, этиология, патогенез, методы лечения.

SUMMARY

Sydorchuk R.I. *Complex treatment of patients with abdominal sepsis (clinical-experimental study).* – Manuscript.

Thesis for obtaining the Doctor of Medical Sciences degree in specialty 14.01.03 – Surgery. National Medical University named after O.O. Bohomolets, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2006.

The thesis is dedicated to the problem of improvement of prophylaxis and treatment of patients with abdominal sepsis. The frequency of abdominal sepsis, main reasons and causes of its development are assessed. The pathogenic role of microorganisms of different taxonomic groups in development of abdominal sepsis is evaluated. The new method of abdominal sepsis modeling using intraperitoneal standardized doses of highly contagious strains of *B.fragilis* and *E.coli* was invented. Peculiarities of changes of the immune status were determined showing increase reactivity in moderate to average sepsis severity and pathologic "immunotolerance" in patients with severe sepsis. Multiple surgery in contrast to single one decreased serum levels of specific antibodies. The method for passive immunocorrection based

on immune disorders study results was invented and implemented into clinical practice. Pathomorphologic investigation showed development of rough changes in all organs and systems under abdominal sepsis. New methods of graphic reconstruction and coherent polarimetric microscopy were used for the first time for morphologic diagnostic was allowing building of mathematic model of the morphology changes in different tissues under abdominal sepsis. The study of different chains of the homeostasis including hormonal regulation (corticosteroids, catecholamines, thyroid hormones, and insulin), enzymes, fibrinolytic and proteolytic activity of different organs as well as specific tests showed deep changes of metabolic and messaging processes resulting in polyorgan dysfunction syndrome, acute disseminated vascular coagulation, requiring new treatment approaches.

Data obtained related to etiology and pathogenesis allowed creating new treatment algorithms, which include systemic etiothropic antimicrobial therapy algorithm, abdominal sepsis antibiotic prophylaxis algorithm, enteral dysfunction correction algorithm and surgical treatment algorithm. New methods of enteral dysfunction correction including colonosanation, enteral lavage and sanation, early enteral feeding were invented and evaluated. Experimentally a new method of probiotic assisted peritoneal sanation was assessed, allowing prolonged postoperative peritoneal sanation.

New diagnostic methods proposed for acute purulent-inflammatory processes in abdominal cavity early detection showed their efficacy. The use of proposed treatment concept manifested in significant ($P < 0,05$) decrease of major clinical variables: mortality achieved 44,72% decrease, mean hospitalization duration 25,89% decrease, and purulent complications 39,45% decrease.

Key words: abdominal sepsis, classification, algorithm, etiology, pathogenesis, treatment methods.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АС – абдомінальний сепсис;

АЛТ – аланінамінотрансфераза;

АРАСНЕ – Acute Physiology And Chronic Health Evaluation;

АС-I – умовно помірний ступінь тяжкості перебігу АС;

АС-II – середній ступінь тяжкості перебігу АС;

АС-III – тяжкий перебіг АС;

АСТ – аспартатамінотрансфераза;

БА – бактерицидна активність;

ДВЗ – дисемінованев нутрішньосудинне згортання;

КУО – колонієутворюючі одиниці;

КФК – креатинфосфокіназа;

ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації;

ЛФ – лужна фосфатаза;

МСМ – молекули середньої маси;
НФА – неферментативна фібринолітична активність;
ОТСП – оцінка стану тяжкості пацієнта;
ПА – протеолітична активність;
ПЕС – питома електропровідність сироватки крові;
ПМЯЛ – поліморфноядерні лейкоцити;
ПОН – поліорганна недостатність;
РІП – реакція імунного прилипання;
РКФМ – розчинні комплекси фібрин-мономеру;
РПДФ – ранні продукти деградації фібрину/фібриногену;
ССЗВ/Р – синдром системної запальної відповіді/реакції;
СА – специфічні антитіла;
СЕАТ – системна етіотропна антибактеріальна терапія;
СФА – сумарна фібринолітична активність;
ТCD4 – лімфоцити, носії CD4 рецепторів;
ТCD8 – лімфоцити, носії CD8 рецепторів;
ТCD22 – лімфоцити, носії CD22 рецепторів;
ФФА – ферментативна фібринолітична активність;
ЦК – циркулюючі імунні комплекси;
As – асиметрія;
Dx – дисперсія;
Ex – ексцес;
MEDx – медіана;
Mx – математичне очікування;
r – коефіцієнт кореляції;
STD² – середнє квадратичне відхилення.