

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім. М.І.ПИРОГОВА

**БІЛОКІЙ В'ЯЧЕСЛАВ ВАСИЛЬОВИЧ**

УДК 616.381-002-084-089

**КЛІНІКО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ  
АЛГОРИТМІВ ДІАГНОСТИКИ ТА ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЖОВЧНОГО  
ПЕРИТОНІТУ**

**14.01.03 – хірургія**

**Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук**

Вінниця – 2009

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Буковинському державному медичному університеті Міністерства охорони здоров'я України.

*Науковий консультант*

- *доктор медичних наук, професор Ничитайло Михайло Юхимович, Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О.Шалімова АМН України, заступник директора з наукової роботи*

*Офіційні опоненти:*

- *доктор медичних наук, професор Желіба Микола Дмитрович – Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри загальної хірургії;*
- *доктор медичних наук, професор Скиба Володимир Вікторович – Київський медичний інститут Української асоціації народної медицини, завідувач кафедри хірургічних хвороб, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат державної премії України;*
- *доктор медичних наук, професор Андрюшенко Віктор Петрович – Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри загальної хірургії.*

Захист відбудеться “ 16 ” \_\_червня\_ 2009 року о \_12\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розіслано “\_15\_” \_\_травня\_\_ 2009 р.

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради

С.Д.Хіміч

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини є найбільш поширеною хірургічною патологією. Це зумовлено їх значною поширеністю, високою захворюваністю. Пацієнти з такою патологією складають від 20% до 70% хворих хірургічних стаціонарів. Разом з тим, результати лікування таких захворювань, залишаються далекими від задовільних. Причинами цього є значна частота розвитку місцевих та загальних ускладнень, висока летальність, пізні терміни звертань (Кригер А.Г. и соавт., 2003; Криворучко И.А. и соавт., 2006; Holzheimer В., 2001).

Одним з грізних ускладнень, захворювань та травм органів черевної порожнини є перитоніт. Серед причин його нерідко зустрічається патологія жовчовивідних шляхів, тобто виникає жовчний перитоніт, що має певні особливості етіології та патогенезу, які відрізняють його від перитоніту внаслідок захворювань, та травм інших органів черевної порожнини. Особливості жовчного перитоніту полягають в тому, що в патогенезі його немале місце займає мікрофлора та характер перитонітного ексудату, який буває не тільки серозним та жовчним, але й гнійним (Гостищев В.К. и соавт., 2002; Мільков Б.О., 2003).

Окрему групу складають хворі з пошкодженням позапечінкових жовчних протоків, ускладнене підтіканням жовчі в черевну порожнину, у тому числі із ложа жовчного міхура, яке безпосередньо загрожує життю пацієнта, корекція якого складна, потребує значних матеріальних затрат і далеко не завжди забезпечує повноцінне та довготривале одужання (Ковальчук О.Л., 2003; Бойко В.В. и соавт., 2003; Грубник В.В. та співавт., 2005; Годлевський А.І., 2005; Ничитайло М.Ю., 2005). Результати оперативного лікування пошкоджень свідчить про високий рівень ускладнень (10-47%) та летальності (5-28,2%), а також незадовільних результатів (10-32%) (Федоров И.В., 2003; Гальперин Э.И., 2004; Добровольський С.Р. и соавт., 2004; Ермолов С.А. и соавт., 2004; Олисов О.Д., Кубышкин В.А., 2005; Годлевський А.І., 2005; Carrol В. J., 1998; Wilson S., 2007).

Розробка та широке впровадження в клінічну практику лапароскопічної методики холецистектомії викликало істотне (в 2–5 разів) збільшення частоти пошкоджень жовчних протоків і якісну зміну їх характеру (Вардинець І.С. та співавт., 2004; Малоштан О.В., 2003; Ничитайло М.Ю., 2005).

Для чіткого уявлення про перитоніт як ускладнення патології жовчного міхура, жовчних шляхів, в тому числі внутрішньопечінкових, необхідна відповідна класифікація. В існуючих класифікаціях перитоніту це ускладнення не виділяється (крім класифікації В.А.Попова 1985 р.), а розглядається як складова частина перитоніту, що виникає при різних захворюваннях, травмах органів черевної порожнини, позаочеревинного простору. В той же час публікуються наукові праці присвячені перитоніту як ускладненню патології гепатобіліарної системи. Одні автори називають його жовчний перитоніт (Спіженко Ю.П. та співавт., 1997; Бобров О.Е., 2003; Мільков Б.О. та

співавт., 2000), інші мабуть враховуючи, що не дивлячись, на наявність жовчі діє і мікробний фактор просто визначають його як перитоніт (Савчук Б.Д.,1979), інші як біліарний перитоніт (Мільков Б.О., 2003).

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планам, темами.** Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом НДР кафедри хірургії та очних хвороб Буковинського державного медичного університету та є основним фрагментом планової комплексної наукової теми: «Діагностика і лікування панкреатогенного перитоніту та особливості його перебігу в різних регіонах Чернівецької області» номер державної реєстрації: 01.06.U.0083.78 шифр: ІН 21.00.001.06.

**Мета дослідження.** Покращання результатів комплексного лікування хворих на жовчний перитоніт шляхом розробки нових методів діагностики та патогенетично обгрунтованої хірургічної тактики лікування залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити та оцінити в експерименті характер біохімічних та морфологічних змін внутрішніх органів при експериментальному жовчному перитоніті залежно від дози введення жовчі в черевну порожнину та термінів її дії.

2. Розробити патогенетично обгрунтовану класифікацію жовчного перитоніту, адаптовану до застосування нових диференційованих методів хірургічного лікування.

3. Дослідити роль біохімічних параметрів, імунологічної реактивності, активності ферментів крові за умов розвитку жовчного перитоніту залежно від ступеня тяжкості розвитку патологічного процесу, удосконалити шляхи ранньої діагностики та розробити моделі прогнозування його перебігу.

4. Вивчити роль цитокінів у патогенезі жовчного перитоніту залежно від ступеня тяжкості перебігу цього захворювання.

5. Уніфікувати покази до методів оперативних втручань з урахуванням причин розвитку жовчного перитоніту та удосконалити шляхи техніки оперативних втручань.

6. Провести порівняльну оцінку різних методів санації очеревинної порожнини із застосуванням сучасних антисептичних засобів залежно від ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

7. На основі проведених мікробіологічних та морфологічних досліджень обгрунтувати раціональність та умови накладання різних білідигестивних анастомозів при жовчному перитоніті.

8. На основі отриманих даних розробити алгоритми діагностики та лікування жовчного перитоніту залежно від ступеня тяжкості його перебігу.

**Об'єкт дослідження.** Жовчний перитоніт.

**Предмет дослідження.** Механізм розвитку жовчного перитоніту, неспроможність білідігетивних анастомозів, травматичні та ятрогенні пошкодження внутрішньо- та позапечінкових жовчних протоків і жовчного міхура, що включає вивчення кількісної і якісної мікрофлори та особливостей розвитку патологічного процесу, ефективність різних методів діагностики та лікування.

**Методи дослідження.** Загальноклінічні (об'єктивне обстеження хворих, лабораторні, інструментальні дослідження), експериментальні моделювання жовчного перитоніту на білих нелінійних щурах; фізіологічні – функція нирок (діурез, кількість випитої рідини, екскреція креатиніну, іонів натрію, калію, білка, клубочкова фільтрація, проксимальна, дистальна реабсорбція іонів натрію); біохімічні – визначення малонового альдегіду, дієнових кон'югатів, активності супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, білка за Лоурі; імуноферментні – визначення цитокінів; морфологічні, гістологічні, патофізіологічні, статистичні.

**Наукова новизна.** Розроблена нова (Пат. UA №6141) адекватна клінічному прототипу модель жовчного перитоніту, що дозволяє підвищити вірогідність та інформативність досліджень в умовах експерименту.

Вперше встановлено, що перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні токсичної дози жовчі в порожнину очеревини білих щурів характеризується розвитком гепаторенального, гепато-лієнального синдромів з проявами гіпоспленізму, ушкодженням слизових оболонок тонкого і товстого кишечника, розвитком синдрому транслокації патогенних бактерій із просвіту кишки в очеревинну порожнину, що сприяє переходу асептичного жовчного перитоніту в септичний (Пат. UA №5601, Пат. UA №18214 U).

Вперше показано, що при IIIA ступені тяжкості жовчного перитоніту настає субкомпенсація функції печінки та нирок з явищами зернистої дистрофії гепатоцитів та проксимальних каналців. IIIB ступінь тяжкості розлитого жовчного перитоніту супроводжується декомпенсацією печінки та нирок з дрібновогнищевим некрозом проксимальних відділів нефрону та некротичними змінами гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени (Пат. UA №18214 U).

Вперше встановлено, що перший та другий ступені тяжкості жовчного перитоніту характеризуються зростанням концентрації прозапальних цитокінів: фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4 в сироватці крові. Для IIIA ступеню властиве максимальне наростання рівня прозапальних цитокінів: фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6. Найбільш високий рівень прозапального інтерлейкіну-6 в жовчі має місце при IIIA ступені тяжкості захворювання. Зростання рівня прозапального інтерлейкіну-8 в жовчі є найбільш чутливим маркером для ранньої діагностики II ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту (Пат. UA №22779).

На основі комплексного клінічно-експериментального дослідження вперше удосконалена класифікація жовчного перитоніту, яка враховує ступінь тяжкості перебігу перитоніту та його розповсюдженість (Пат. UA №20652 U). Удосконалено систему об'єктивної оцінки тяжкості перебігу жовчного перитоніту шляхом визначення запропонованої нами бальної оцінки загального стану хворого та модифікованої шкали APACHE II (Пат. UA №28970).

Вперше на підставі отриманих біохімічних даних, порушень імунного статусу, цитокинових реакцій та неспецифічної резистентності розроблені алгоритми діагностики ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту (Пат. UA №23793; Пат. UA №24477; Пат. UA №28970; Пат. UA №28975; Пат. UA №29078; Пат. UA №29374; Пат. UA №29077; Пат. UA №29657).

Запропоновано спосіб санації очеревинної порожнини при жовчному перитоніті (Пат. UA №11883) та розроблена оцінка його ефективності (Пат. UA №28671 U).

Вперше біохімічно та імунологічно обґрунтована висока ефективність високої гепатікоєностомії в лікуванні травматичних пошкоджень жовчних протоків при виконанні лапароскопічної та лапаротомної холецистектомії при першому та другому ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

Розроблені нові методи та запропоновано алгоритм постадійного консервативного та хірургічного лікування жовчного перитоніту (Пат. UA №29403, Пат. UA №26559 U), що дозволило суттєво покращити результати лікування хворих з цією патологією.

**Практичне значення одержаних результатів.** За результатами здійсненого дослідження були встановлені нові, раніше невідомі зв'язки в механізмах трансформації стерильного в інфікований жовчний перитоніт та розроблені більш ефективні методи діагностики та лікування жовчного перитоніту, що дозволить попередити розвиток ускладнень у таких хворих, підвищити економічну ефективність лікування. Результати роботи впроваджені в практику наукових досліджень та навчальний процес кафедр хірургії та очних хвороб, фізіології, фармакології Буковинського державного медичного університету, а також у клінічну практику лікувальних закладів Чернівецької, Львівської, Хмельницької та Івано-Франківської областей.

**Особистий внесок здобувача.** Автором разом з науковим консультантом була поставлена мета та задачі наукової роботи, розроблена методологія дослідження з визначенням груп хворих та методик. Здобувачем самостійно здійснено літературний пошук, поглиблене вивчення клінічного матеріалу, безпосередня участь у проведенні діагностичних на лікувальних процесів, клінічна апробація розроблених методів діагностики та лікування. Автор самостійно систематизував отримані дані, здійснив аналіз та узагальнення отриманих результатів, провів статистичну обробку, написав всі розділи дисертації. Більшість оперативних втручань виконані дисертантом сумісно з співробітниками клініки, забір клінічного матеріалу, опрацювання та здійснення основних методик

дослідження здійснювались самостійно. Отримані у дисертації результати і сформульовані на підставі них висновки та ідеї належать виключно авторові.

**Апробація матеріалів дисертації.** Головні положення дисертаційного дослідження доповідалися на підсумкових конференціях професорсько-викладацького складу Буковинського державного медичного університету (2002-2007р.), регіональній науковій-конференції «Актуальні питання хірургії» (Чернівці, 1997), II науковому симпозиумі «Екологічні проблеми в хірургії на інших галузях медицини» (Чернівці, 1998), VII Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (Ужгород, 1998), «Всеукраїнській науково-практичній конференції «Проблеми поєднаної патології в хірургії» (Чернівці, 1999), XIX з'їзді хірургів України, (Харків, 2000), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Фізіотерапія в хірургії», (Чернівці, 2000), Науково-практичній конференції «Діагностика та методи комплексного лікування гострої патології панкреато-дуодено-біліарної області» (Чернівці, 2000), VI з'їзді всеукраїнського лікарського товариства, (Чернівці, 2001), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Гнійно-септичні ускладнення в хірургії. Нові технології в хірургії XXI століття» (Яремче, 2002), Міжнародній конференції хірургів «Окремі питання невідкладної хірургії» (Ужгород, 2003), XX з'їзді хірургів України (Тернопіль, 2002), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Перитоніт як ускладнення гострих хірургічних захворювань» (Чернівці, 2002), Науково-практичній конференції «Актуальні питання швидкої хірургічної допомоги населенню», (Харків, 2002), Науково-практичній конференції «Невідкладна хірургія виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки. Актуальні питання геморагічного та травматичного шоку» (Харків, 2003), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Клінічної анатомії та оперативної хірургії», (Чернівці, 2004), IX з'їзді всеукраїнського лікарського товариства (Вінниця, 2007), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Патологоанатомічна діагностика хвороб людини: здобутки, проблеми, перспективи», (Чернівці, 2007), регіональній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми хірургії на Буковині (Чернівці, 2008).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 72 – наукові праці. З них: 3 монографії, статей у фахових журналах – 45 (серед них одноосібних – 14), тез у збірках конференцій та журналах – 5. Отримано 19 деклараційних патенти України на винахід, опубліковано 1 інформаційний лист.

**Структура і об'єм дисертації.** Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел 496 (252 – кирилицею та 244 – латиницею). Дисертація викладена на 406 сторінках машинописного тексту, ілюстрована 37 таблицями і 118 рисунками та 10 актами впровадження.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Відповідно до мети та завдань, дослідження складалось з експериментальної частини, яку було проведено на білих статевозрілих нелінійних щурах-самцях та клініко-лабораторних обстежень хворих з різними формами жовчного перитоніту. Об'єктом експериментальних досліджень стали 400 білих статевозрілих нелінійних щурів масою від 180 до 200 г. Евтаназію щурів проводили під інгаляційним ефірним наркозом. Комітет з біоетики Буковинського державного медичного університету встановив (протокол № 28 від 12.05.2008 р.), що дослідження не суперечать загальноприйнятим біоетичним нормам, проведенні з дотриманням відповідних міжнародних положень стосовно проведення експериментальних досліджень.

Нами був розроблений спосіб моделювання експериментального жовчного перитоніту (Деклараційний патент UA-6141U), який полягає в наступному: після введення тварин в ефірний наркоз, проводиться середньо-середина лапаротомія. Виділяється загальна жовчна протока, яка перев'язується в дистальному відділі. Рана зашивається наглухо і на 10 добу післяопераційного періоду тварина виводиться з експерименту. При розтині тварин знаходиться розширена загальна жовчна протока з якої, шляхом аспірації, забирається до 1,5-2,0 мл жовчі. Частина жовчі направляється для обстеження на стерильність, а частина жовчі, в необхідній дозі вводиться в порожнину очеревини здорової експериментальної тварини.

Суть корисної моделі полягає у введенні жовчі отриманої від групи тварин у різних дозах в умовах бактеріальної стерильності. При цьому використовують природну стерильну жовч білого щура, яку вводять в очеревинну порожнину в дозах: 0,25; 0,5; 0,75 і 1,25 мл/100г маси тіла з проведенням дослідження на 1 та 3 добу розвитку патологічного процесу. Перед моделюванням жовчного перитоніту, а також через 24 та 72 год з моменту його ініціації проводили евтаназію тварин та забір крові. В ці ж самі терміни забирали матеріал для гістологічного та мікробіологічного досліджень.

Клінічний матеріал склали 360 хворих віком від 18 до 82 років, що лікувалися у хірургічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Чернівці та в хірургічних відділеннях Національного інституту хірургії та трансплантології АМН України впродовж 1999-2007 років, серед яких було 107 (29,7%) чоловіків та 253 (70,3%) жінок. У 42 (11,7%) пацієнтів діагностована супровідна патологія.

Розподіл за ступенем тяжкості загального стану хворих та ступенем тяжкості жовчного перитоніту в таблицях: 1, 2.



Проводили оцінку загального стану хворого за методом запропонованим нами, а також перитоніальним індексом Манхаймера, оцінку тяжкості фізичного стану хворих за модифікованою шкалою APACHE II.

Ступінь розвитку інтоксикаційного синдрому вивчали за концентрацією молекул середньої маси у плазмі крові та величиною питомої електропровідності (ПЕС) сироватки венозної крові .

Функція нирок вивчалася за умов водного індукованого діурезу. Водне навантаження (50 мл/кг маси тіла) проводили підігрітою до 37°C водогінною водою за допомогою металевого зонда, який вводили в шлунок. У сечі і плазмі крові визначали концентрації креатиніну за методом з пікриною кислотою, іонів натрію і калію методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1", концентрацію білка в сечі сульфосаліциловим методом (Е.Б.Берхин, Ю.И.Иванов, 1972).

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих за ступенем тяжкості загального стану хворих на жовчний перитоніт

№ п/п	Ступені тяжкості загального стану хворих на жовчний перитоніт	Кількість
1.	I ступінь (задовільний стан)	153
2.	II ступінь (середній стан)	128
3.	III ступінь (тяжкий стан)	79
	Всього	360

Таблиця 2

Розподіл обстежених хворих за ступенем тяжкості перитоніту

№ п/п	Ступені тяжкості жовчного перитоніту	Кількість
1.	I	80
2.	II	126
3.	III А	84
4.	III Б	54
5.	IV	16
	Всього	360

На підставі отриманих даних розраховували показники функціонального стану нирок за формулами наведеними в роботах (О.Шюк, 1981; С.И.Рябов, Ю.В.Наточин, 1997). Визначали показники пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантних систем: дієнові кон'югати за методом (Б.В.Гаврилов, М.И.Мишкорудная, 1983), малоновый діальдегід за методом (И.Д.Стальная, Т.Г.Гаришвили, 1977), активність супероксиддисмутази [КФ 1.15.1.1.] за методом (С.Чевари и др., 1985), активність каталази [КФ 1.11.1.6.] за методом (М.А.Королюк та ін., 1988) і

активність глутатіонпероксидази за методом (І.Ф.Мещишен та ін., 1994). Білок в тканинах визначали за методом (О.Н.Lowry et al., 1951).

Тканинний фібриноліз за визначенням лізису азофібрину з оцінкою сумарної (СФА), неферментативної (НФА) (інкубація проб в присутності блокатора ферментативного фібринолізу  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти) з розрахунком ферментативної фібринолітичної активності (О.Л.Кухарчук, 1996). Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (В.П.Пішак 1998).

Гістоензимохімічно виявляли лужну фосфатазу та сукцинатдегідрогеназу (М.Берстон, 1965).

Гістологічні дослідження проводили шляхом забарвлення депарафінованих зрізів гематоксилін-еозином, за методом Слінченка. Матеріал для гістологічного дослідження у хворих брали під час оперативного втручання та повторних запрограмованих лапароскопій.

Визначали біохімічні показники крові перед операцією та на 3 добу після проведення хірургічного лікування: концентрацію глюкози, загального і прямого білірубіну, холестерину, тригліцеридів, сечової кислоти, альбуміну, загального білка, сечовини, кальцію, заліза, неорганічного фосфору, активність ферментів – аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ), загальної лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази (ГГТП). Дослідження проводили на мікробіоаналізаторі “Ultra” фірми “Kone” Фінляндія за стандартними реактивами, імуноферментний стан крові визначали на аналізаторі “System E2A” фірми “Becton” США.

Визначали імунологічні показники крові: Е – РУК (Т-лімфоцити), А - Е – РУК (активні Т-лімфоцити), Ts (теофілінчутливі-лімфоцити), Th (теофілінрезистентні-лімфоцити), співвідношення Th/Ts, ЕАС – РУК (В-лімфоцити), імуноглобуліни А, М, G, фагоцитарну активність, фагоцитарне число, НСТ-тест, НСТ стимульований пірогеналом, циркулюючі імунні комплекси, титр нормальних антитіл, титр комплекменту.

Дослідження концентрації цитокінів у сироватці крові та жовчі проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів для визначення фактору некрозу пухлин - $\alpha$ , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8, інтерлейкіну-4 фірми “Diaclone”(Франція).

У жовчі, ексудаті очеревинної порожнини, випорожненнях товстого кишечника визначали популяційні рівні аеробної (*S.aureus*, *S.epidermiditis*, *S.pyogenes*, *E.fecalis*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *K.pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*, *P.aeruginosa*), анаеробної (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp.) та грибів роду *Candida* в Іg КУО/г.

Всім хворим проводили хірургічне лікування з урахуванням ступеня тяжкості захворювання, яке включало холецистектомію та комплекс заходів відповідності до запропонованої нами методики. Призначали харчову суміш “Берламін модуляр” у вигляді 20%

розчину в 200 мл теплої кип'яченої води тричі на день per os або через ентеральний зонд упродовж 3 діб, доповнюючи одноразовим внутрішньовенним введенням розчину інфезолу 100 в дозі 1 г/кг. Обстежено 16 хворих з ушкодженнями жовчних протоків при холецистектомії. Вивчали розподіл хворих відповідно до класифікації ушкоджень жовчних протоків за S.M. Strasberg і співав., 1995 та Stewart - Way, 2003.

Статистичний аналіз даних проводили методами параметричної статистики, включаючи кореляційний, регресійний та багатофакторний регресійний методи аналізу за допомогою програм "Statgrafics", "Excel 7.0" та "Statistica".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні токсичної дози жовчі в очеревинну порожнину білих щурів супроводжується ушкодженням нирок із порушенням головного енергозалежного процесу ниркових каналців – реабсорбції іонів натрію. Дисфункція проксимального відділу нефрону через 72 год після введення в очеревинну порожнину жовчі пояснюється "прихованим" ушкодженням цього відділу нефрону. Перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні жовчі в очеревинну порожнину в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла білих щурів супроводжується ушкодженням печінки, що пояснюється розвитком біохімічних синдромів, які властиві для патології цього органа: цитолізу, холестазу, гепатоцелюлярної недостатності, запалення. Дисфункція печінки через 72 год після введення в очеревинну порожнину жовчі супроводжується розвитком транслокації жовчних кислот у кров з активацією процесів фібринолізу та необмеженого протеолізу. Перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла в очеревинну порожнину білих щурів супроводжується розвитком гепаторенального синдрому. Поєднане ушкодження печінки і нирок за умов введення токсичної дози жовчі в очеревинну порожнину можна представити як вадне коло розвитку патологічного процесу. Перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла в очеревинну порожнину білих щурів супроводжується розвитком гепато-лієнального синдрому. Ушкодження селезінки за умов введення токсичної дози жовчі в очеревинну порожнину можна розглядати як прояв гіпоспленізму, який може сприяти переходу стерильного жовчного перитоніту в інфікований. Перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла в очеревинну порожнину білих щурів супроводжується ушкодженням очеревини, слизових ділянок тонкого і товстого кишечника. Ушкодження кишечника за умов введення токсичної дози жовчі в очеревинну порожнину викликає розвиток дисбактеріозу та синдрому транслокації патогенних бактерій із просвіту кишки в очеревинну порожнину, що сприяє переходу стерильного жовчного перитоніту в гнійний. Перебіг експериментального жовчного перитоніту за умов введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину в дозах: 0,25 мл/100г; 0,5 мл/100г; 0,75 мл/100 г; 1,25 мл/100 г супроводжується трансформацією стерильного в інфікований жовчний перитоніт. Трансформація стерильного жовчного перитоніту в

бактеріальний сепсис через 72 год після введення в очеревинну порожнину наростаючих доз стерильної жовчі пояснюється транслокацією патогенів із просвіту кишки в очеревинну порожнину і розвитком декомпенсації кіркової речовини нирок та селезінки. Перебіг експериментального жовчного перитоніту за умов уведення стерильної жовчі в очеревинну порожнину в дозі: 1,25 мл/100 г супроводжується вторинним ушкодженням загальної жовчної протоки із зростанням вмісту в ній дієнових кон'югатів та малонового альдегіду. Ушкодження шлунка за умов введення в очеревинну порожнину зростаючих доз стерильної жовчі супроводжується активацією необмеженого протеолізу в цьому органі, прогресуючим наростанням дисбактеріозу із замиканням вадного кола у розвитку жовчного перитоніту. Перебіг експериментального жовчного перитоніту за умов введення зростаючих доз стерильної жовчі в очеревинну порожнину супроводжується процесом несправжньої гіпокоагуляції, який представляє собою одночасний розвиток стадій гіперкоагуляції, коагулопатії поглинання та активного фібринолізу – синдрому розсіяного внутрішньосудинного згортання крові. Процес несправжньої коагуляції істотно модифікує перебіг розлитого жовчного перитоніту. Перебіг експериментального жовчного перитоніту через 72 год після введення в очеревинну порожнину зростаючих доз стерильної жовчі супроводжується пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок, що пояснюється гальмівним впливом гідрофобних жовчних кислот на прооксидантні та антиоксидантні ферменти. Перебіг експериментального жовчного перитоніту через 72 год після введення в очеревинну порожнину зростаючих доз стерильної жовчі супроводжується ушкодженням ферментів антиоксидантного захисту у внутрішніх органах, що пояснюється патогенним впливом гідрофобних жовчних кислот і ендотоксину як наслідку дисбактеріозу кишечника та транслокації патогенів у кров. У погіршенні перебігу експериментального жовчного перитоніту істотна роль належить процесу трансформації гомотоксинів у ретоксини. Перебіг експериментального жовчного перитоніту через 72 год після введення в очеревинну порожнину зростаючих доз стерильної жовчі супроводжується більш істотним ушкодженням мозкової речовини наднирників з явищами повнокрів'я, дистрофії, некрозу з порушенням функції епінефроцитів і норепінефроцитів – продуцентів адреналіну та норадреналіну. Дистрофічні зміни клубочкової, пучкової та сітчастої ділянки кіркової речовини наднирників за умов введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла погіршують перебіг експериментального жовчного перитоніту. Дістало подальшого розвитку положення про універсальність ушкодження проксимального відділу нефрону при патології нирок. З'ясовано механізм трансформації стерильного в інфікований жовчний перитоніт через 72 год після введення в очеревинну порожнину жовчі при переході від дози 0,75 мл/100 г до 1,25 мл/100 г, що зумовлено процесами транслокації бактерій із просвіту кишки з ушкодженням захисних резервів кишечника, нирок, печінки та селезінки. Розроблена

оцінка тяжкості загального стану хворих на перитоніт. При сумі балів до 8 – стан хворого задовільний, 8–10– середньої тяжкості і більше 10 – важкий (табл. 3).

Таблиця 3

Оцінка тяжкості загального стану хворих на перитоніт

	Показники	Бали
1.	Вік хворого: 50-59 р.	1
	60-69 р.	2
	Більше 70 р.	3
2.	Термін захворювання: більше 1 доби	1
3.	Сухий язик	1
4.	Середній АТ (мм рт.ст): < 90	1
5.	Частота серц. скорочень: 100-120 за 1 хв.	1
	більше 120 за 1 хв.	2
6.	Кількість лейкоцитів ( $\times 10^9$ /л): 7-9	1
	10-13	2
	14 і більше	3
	8-5 при зсуві лейкоц. формули вліво	4
	менше 5 при зсуві лейкоц. формули вліво	5
7.	Паличкоядерні нейтрофіли (%): 7-9	1
	10-13	2
	14-20	3
	більше 20	4
8.	Сегментоядерні нейтрофіли (%): 60-65	1
	більше 65	2
	менше 60	4
9.	Органна: а) дисфункція	1
	б) недостатність	3

Розроблено спосіб діагностики ступенів тяжкості жовчного перитоніту за сукупністю встановленої якісної клінічної симптоматики який відрізняється тим, що ступені тяжкості встановлюють за такими параметрами оцінки загального стану хворого за запропонованою нами методикою у балах – I ступінь (5,0-6,9), II ступінь (7,0-7,9), IIIA ступінь (8,0-9,9), IIIB ступінь (10,0-15,9), IV ступінь (16,0 і вище); перитоніального індексу Манхаймера у балах - I ступінь (13,0-18,9), II ступінь (19,0-21,9), IIIA ступінь (22,0-27,9), IIIB ступінь (28,0-29,9), IV ступінь (30,0 і вище); оцінки тяжкості фізичного стану хворих за модифікованою шкалою APACHE II у балах – I ступінь (5,0-7,5), II ступінь (7,6-11,9), IIIA ступінь (12,0-15,9), IIIB ступінь (16,0-20,9), IV ступінь (20,1 і вище).

Проведення багатфакторного регресійного аналізу дало можливість встановити, що I ступінь тяжкості жовчного перитоніту характеризується позитивними регресійними залежностями сегментоядерних і паличкоядерних нейтрофілів з загальною кількістю лейкоцитів (рис. 1).

Аналіз біопсійного дослідження внутрішніх органів хворих на жовчний перитоніт показав, що IIIA ступінь тяжкості цього захворювання характеризується субкомпенсацією печінки та нирок

з явищами гідропічної дистрофії гепатоцитів та проксимальних каналців, а ШБ ступінь супроводжується декомпенсацією цих органів з вогнищевим некрозом проксимальних відділів нефрону та некробіотичними змінами 3-ї функціональної ділянки печінки з розширенням просвіту центральної вени (рис. 2; 3).

Дистрофічні зміни печінки та нирок з явищами гідропічної дистрофії проксимальних відділів нефрону та гепатоцитів характеризують стан субкомпенсації цих органів, що можна розцінювати як сприятливі морфологічні ознаки щодо можливості повного відновлення цих органів за умов адекватного патогенетично обґрунтованого лікування. Декомпенсаторні зміни печінки з явищами некрозу 3-ї функціональної ділянки із цитолізом гепатоцитів, та явища дрібновогнищевого некрозу проксимальних каналців кіркової речовини нирок, які представляють пряму загрозу щодо розвитку тотального некрозу кіркової речовини нирок і гепатоцитів з переходом в IV термінальну стадію розлитого жовчного перитоніту.

Жовчний перитоніт характеризується прогресуючим зростанням активності лактатдегідрогенази в плазмі крові, зниженням активності ЛФ та ГГТП за I та II ступенів тяжкості жовчного перитоніту, що зумовлене підсиленням жовчеутворювальної і жовчевидільної функцій печінки. Встановлені кореляційні залежності активностей ЛФ та ГГТП з кальцієм, сечовою кислотою, неорганічним фосфором, загальним білірубіном, АСТ у нормі та при I, II, III А, III Б ступенях тяжкості перебігу жовчного перитоніту відображають динаміку погіршення перебігу патологічного процесу. Жовчний перитоніт характеризується зростанням концентрації неорганічного фосфору в плазмі крові, що пояснюється підсиленням використання енергії АТФ та розпадом фосфоліпідів мембран під впливом гідрофобних жовчних кислот. Неорганічний фосфор за умов розвитку жовчного перитоніту негативно корелює з активністю  $\gamma$ -глутамілтранспептидази при I ступені, зв'язаний позитивним кореляційним зв'язком з холестеринем при II ступені, негативною кореляційною залежністю з концентрацією глюкози при III А ступені та обернено-пропорційно корелює з сечовою кислотою при III Б ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

Розвиток II-го ступеню тяжкості жовчного перитоніту пояснюється інфікуванням жовчі з розвитком флегмонозного чи гангренозного холециститу із просяканням у черевну порожнину гнійного і жовчного ексудату. II ступінь супроводжується поряд з ретенційною азотемією наростанням активностей АСТ і ЛДГ, що пояснюється ушкодженням міокарду, та має місце гіпоглікемія зумовлена порушенням глікогендепонуючої функції печінки. Друга ступінь супроводжується позитивною кореляційною залежністю активностей лужної фосфатази і гамаглутамілтранспептидази.

III А ступінь характерна для гострого деструктивного калькульозного холециститу з формуванням біляміхурового інфільтрату із істотно ослабленим запальним бар'єром, розвитком стану несправжньої гіпокоагуляції та вираженим синдромом інтоксикації. Для III А ступеню

властивим є зростання активності АЛТ, що зумовлено розвитком синдрому цитолізу гепатоцитів, яка прямо-пропорційно корелює з концентрацією сечовини. Активність лактатдегідрогенази характеризується негативною кореляційною залежністю з концентрацією глюкози в плазмі крові при III А ступені та прямо-пропорційним корелюючим зв'язком з концентрацією заліза при III Б ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

Аналіз біопсійного дослідження внутрішніх органів хворих на жовчний перитоніт показав, що III А ступінь тяжкості цього захворювання характеризується субкомпенсацією печінки та нирок з явищами зернистої дистрофії гепатоцитів та проксимальних каналців. У хворих цієї групи встановлено зростання реактивності великого сальника із збільшенням його повнокрів'я та колагенових волокон, що пояснюється трансформацією "пасивних" хільозних плям в "активні".

III Б ступеню властивий дуже тяжкий перебіг із розповсюдженим гнійним, жовчним перитонітом, яку можна розглядати як метаболічну стадію шоку із синдромом поліорганної недостатності, при цьому внутрішні органи у стані декомпенсації. III Б ступінь тяжкості характеризується найбільш суттєвими біохімічними зрушеннями з істотним підвищенням активностей АЛТ, ЛДГ за рахунок розвитку синдрому цитолізу гепатоцитів і ГГТП та лужної фосфатази за рахунок формування синдрому холестазу печінки. III Б ступінь тяжкості характеризується негативним кореляційним зв'язком активності лужної фосфатази і концентрацією кальцію з рівнянням лінійної регресії  $ЛФ = 393,47 - 20,75 Ca^{2+}$ ;  $r = - 0,754$ ;  $n = 11$  ( $p < 0,01$ ). Зростанням активності ЛФ та ГГТП за III Б ступеню жовчного перитоніту пояснюється розвитком синдрому холестазу. III Б ступінь тяжкості розлитого жовчного перитоніту супроводжується декомпенсацією печінки та нирок з дрібновогнищевим некрозом проксимальних відділів нефрону та некротичними змінами гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени.

Розвиток жовчного перитоніту характеризується наростанням реактивності імунної системи в напрямку I, II, III А ступенів тяжкості захворювання. Аналіз імунологічного дослідження крові хворих на жовчний перитоніт показав, що I ступінь тяжкості цього захворювання характеризується розвитком первинної імунної відповіді з підвищенням концентрації імуноглобуліну М плазми крові. III А ступінь тяжкості цього захворювання характеризується розвитком вторинної імунної відповіді з підвищенням концентрації імуноглобуліну G плазми крові. Імуноглобуліни G плазми крові у хворих на жовчний перитоніт за III А ступеню тяжкості позитивно корелюють з концентраціями імуноглобулінів А і М, ЕАС-РУК (В-лімфоцитами) та А-Е-РУК (активними Т-лімфоцитами) крові. III Б ступінь тяжкості характеризується виснаженням резервних можливостей імунної системи з початком формування імунодефіциту зі зниженням порівняно з III А ступенем: імуноглобулінів G, фагоцитарної активності, НСТ-тесту, циркулюючих імунних комплексів, А-Е – РУК (активних Т-лімфоцитів), Th (теофілінрезистентних-лімфоцитів), співвідношення Th/Ts.

Перша та друга ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту характеризуються зростанням концентрації прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4 в сироватці крові.

Для III А ступеню властивим максимальне наростання рівня прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6. Раннім діагностичним критерієм розвитку III Б ступеня тяжкості жовчного перитоніту є більш низький рівень концентрацій прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 порівняно зі ступенем III А.

Аналіз дослідження жовчі хворих на жовчний перитоніт показав, що найбільш високий рівень прозапального інтерлейкіну-6 в жовчі має місце при III А ступені тяжкості перебігу цього захворювання. Зростання рівня прозапального інтерлейкіну-8 в жовчі є більш чутливим маркером для ранньої діагностики II ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

Аналіз популяційного рівня мікрофлори жовчі у хворих на жовчний перитоніт показав наростання вмісту *E. coli* в напрямку I, II, IIIА, III Б ступенів тяжкості захворювання. У патогенезі IIIА ступеню тяжкості жовчного перитоніту істотна роль належить: *S.aureus*, *S.epidermiditis*, *S.pyogenes*, *E.fecalis*, *E.coli*. Наростання популяційного рівня мікрофлори жовчі: *S.aureus*, *S.epidermiditis*, *S.pyogenes*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *K.pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica* відіграє суттєву роль у розвитку IIIБ ступеня тяжкості жовчного перитоніту. Анаеробна мікрофлора жовчі та гриби роду *Candida* не відіграють істотного клінічного значення у патогенезі вивчених ступенів тяжкості жовчного перитоніту. Аналіз популяційного рівня порожнинної мікрофлори товстої кишки у хворих з цією патологією показав наростання вмісту *E. coli* та зниження *B.Bifidum*, *B.Lactis* напрямку I, II, IIIА, III Б ступенів тяжкості захворювання. Наростання популяційного рівня порожнинної мікрофлори товстої кишки: *S.aureus*, *E.coli*, *P.vulgaris*, *K.pneumoniae*, *E.faecalis* відіграють суттєву роль у розвитку IIIБ ступеня тяжкості жовчного перитоніту.

Перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла в очеревинну порожнину білих щурів супроводжується зростанням популяційного рівня мікрофлори товстого кишечника: *E. Coli*, *P.vulgaris*, *K.pneumoniae*, *S.aureus* за зниження популяційного рівня протекторних мікроорганізмів *B.Bifidum*, *B.Lactis*. Гриби роду *Candida* не мають суттєвого значення у патогенезі експериментального жовчного перитоніту.

Аналіз популяційного рівня мікрофлори ексудату очеревинної порожнини у хворих на жовчний перитоніт показав наростання вмісту *E. coli*, *S.aureus*, *P.vulgaris*, *K.pneumoniae*, *E.faecalis*, *B.Subtilis* за умов II, IIIА, III Б ступенів тяжкості захворювання.

На основі проведених досліджень розроблені алгоритми діагностики I, II, IIIА, IIIБ ступенів тяжкості жовчного перитоніту, які включають особливості клініки, оцінки загального стану хворого за запропонованою нами методикою, перитоніального індексу Манхаймера, модифікованої шкали АРАСНЕ II, біохімічних показників крові, факторів клітинного і гуморального імунітету,



цитокінів, даних біопсії внутрішніх органів, результатів досліджень аеробної, анаеробної мікрофлори та грибів роду *Candida* в жовчі, перитоніальному ексудаті та порожнині товстого кишечника (табл.4).

Комплексне хірургічне лікування гострого флегмонозного і гангренозного калькульозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом IIIA ступеня тяжкості з проведенням санації черевної порожнини 0,001% розчином дезмістину характеризується покращанням показників біохімічного дослідження крові із зниженням концентрацій сечовини, неорганічного фосфору, активності аспаратамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази і гамаглутамілтранспептидази.

Санація черевної порожнини 0,001% розчином дезмістину супроводжується істотним зниженням рівня патогенної мікрофлори (кишечної палички, ентерококів, клостридій, стафілококів) у випоті за умов IIIA ступеня тяжкості біліарного перитоніту за відсутності суттєвого впливу цього лікарського препарату на вміст патогенної флори в сальнику, який представляє собою своєрідну губку по накопиченню патогенів.

Комплексне хірургічне лікування гострого калькульозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом IIIA-IIIБ ступенів тяжкості, з додатковим призначенням харчової суміші «Берламін модуляр» та інфезолу 100 характеризується поліпшенням показників клітинного та гуморального імунітету.

Результати досліджень обґрунтовують необхідність застосування харчової суміші «Берламін модуляр» та інфезолу 100 при лікуванні гострого калькульозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом, з метою корекції імунодефіциту за умов IIIA-IIIБ ступенів тяжкості жовчного перитоніту.

Комплексне хірургічне лікування гострого калькульозного холециститу, ускладненого жовчним перитонітом при IIIБ ступенях тяжкості за додаткового призначення харчової суміші «Берламін модуляр» та інфезолу 100 характеризується регенерацією гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки та збереженням компенсаційної поліплоїдії в гепатоцитах 1-ї функціональної ділянки печінкової часточки.

Встановлено розподіл 16 хворих відповідно до класифікації ушкоджень жовчних протоків за S.M. Strasberg і співавт., 1995: клас А – 8 хворих, клас С – 4 пацієнта, клас E<sub>1</sub> – 2 хворих, класи E<sub>2</sub> і E<sub>3</sub> по 1 пацієнту та класифікації розподілу ушкоджень жовчних протоків при лапалоскопічній холецистектомії за Stewart-Way, 2003: клас I – 6 хворих, клас II – 5 пацієнтів, клас IIIa – 2 хворих, клас IIIб – 3 пацієнта (всього 16 хворих).

Розподіл хворих відповідно до класифікації ушкоджень жовчних протоків за H.Bismuth, 1982 був наступним: тип I – 8 хворих, тип II – 4 пацієнта, тип III – 3 хворих, тип V – 1 пацієнт (всього хворих - 16).

Порівняльний аналіз біохімічного дослідження крові у хворих з гострим калькульозним холециститом, ускладненим жовчним перитонітом I ступеня тяжкості, яким з різних причин поряд з холецистектомією були виконані білідігістивні анастомози показав, що прооперовані хворі, яким був накладений високий гепатікоєюноанастомоз характеризувалися більш низьким рівнем ретенційної азотемії за концентрацією сечовини, неорганічного фосфору, активності АСТ і ЛДГ крові порівняно до низького холедоходуоденоанастомозу, що біохімічно обгрунтовує кращу ефективність високого біліарного анастомозу по відношенню до низького.

Поряд з алгоритмами діагностики, розроблені алгоритми лікування жовчного перитоніту залежно від ступеней тяжкості його перебігу, в основі яких лежать патогенетично обгрунтовані методи санації очеревинної порожнини дезмістином та колоносанації, застосування Берламін-модуляру та інфезолу 100, використання лінексу (табл. 5).

Таблиця 4

Алгоритми діагностики ступенів тяжкості жовчного перитоніту

Показники	Контроль	Жовчний перитоніт (ступені тяжкості)			
		I	II	III А	III Б
Перебіг	норма	легкий	середньої тяжкості	тяжкий	дуже тяжкий
Характер перитоніту	не має	місцевий серозний	місцевий гнійний, жовчний, розповсюджений серозний	гнійний, жовчний, фібринозний, змішаний	занедбаний, розповсюджений (загальний, розлитий, гнійний, жовчний, фібринозний, змішаний)
Ендотоксикоз	не має	незначний	має місце	виражений	істотний
Внутрішні органи в цілому	норма	без істотних змін	компенсація	субкомпенсація	декомпенсація
Оцінка загального стану хворого за запропонованою нами методикою у балах	до 4,9	5,0-6,9	7,0-7,9	8,0-9,9	10,0-15,9
Перитоніальний індекс Манхаймера у балах	до 12,9	13,0-18,9	19,0-21,9	22,0-27,9	28,0-29,9
Оцінка тяжкості фізичного стану хворих за	до 4,9	5,0-7,5	7,6-11,9	12,0-15,9	16,0-20,9

модифікованою шкалою APACHE II у балах					
Концентрація інтерлейкіну-8 в жовчі на 1 добу захворювання, пг/мл	до 19,9	20,0-99,9	100,0-150,0	80,0-120,0	110,0-150,0
Концентрація фактору некрозу пухлин-альфа (пг/мл) в сироватці крові на 1 добу захворювання	0-50,0	50,1-200,0	200,1-270,0	270,1-350,0	200,0-300,0
Сечовина, ммоль/л	2,4-8,3	8,4-12,0	8,0-11,0	8,5-11,5	9,0-12,0
АЛТ, ОД/л	0-38	0-38	5-40	15-50	25-55
ЛДГ загальна, ОД/л	210-420	300-430	400-480	380-450	450-600
Лужна фосфатаза, ОД/л	90-270	80-180	90-200	140-250	320-370
Е-РУК (Т-лімфоцити), %	35-50	45-57	50-65	55-67	60-75
Ig A, г/л	1,5-4,0	1,2-2,2	2,0-3,0	3,0-4,0	6,5-7,4
Ig M, г/л	0,7-1,5	4,0-5,0	2,8-3,4	1,9-2,3	1,7-2,2
Ig G, г/л	7-20	15-21	19-25	23-32	19-23
Жовч, E.coli, lg КУО/мл	0-3,0	0-4,0	4,1-6,1	6,2-7,0	7,1 - 8,0
Порожнина товстого кишечника, E.coli, lg КУО/мл	5,0 -6,0	6,0-6,2	6,3-7,4	7,5-8,2	8,3 – 10,0
Порожнина товстого кишечника, B.bifidum, lg КУО/мл	9,0 -10,0	9,5-8,3	8,2-7,8	7,7-7,1	7,0 – 5,0

Таблиця 5

**Алгоритми лікування жовчного перитоніту в залежності від ступенів тяжкості його перебігу**

Показники	Жовчний перитоніт (ступені тяжкості)			
	I	II	III А	III Б
	легкий	середньої тяжкості	тяжкий	дуже тяжкий
Необхідність доопераційної	Не потребує підготовки	Потребує підготовки	Потребує підготовки +	Потребує підготовки +

підготовки, колоносанация			колоносанация	колоносанация
Холецистектомія, санация очеревинної порожнини, запрограмована лапарасперція	Холецистектомія + одноразова санация	Холецистектомія + триразова санация	Холецистектомія + багаторазова санация (дезмістин 0,001%)	Холецистектомія + багаторазова санация (дезмістин 0,001%) + запрограмована лапарасперція
Необхідність антибактеріальної терапії та детоксикації	Антибактеріальна терапія	Антибактеріальна терапія 2-ма препаратами + детоксикація	Антибактеріальна терапія + інтракорпоральні методи детоксикації	Антибактеріальна терапія + екстракорпоральні методи детоксикації
Дренування очеревинної порожнини	Одна дренажна трубка	Дві дренажні трубки	3-4 дренажні трубки + іригатор для підведення антибіотиків	Запрограмована лапарасперція з метою санация + застосування сорбентів у контейнері + 3-4 дренажні трубки
Стимуляція перистальтики + ентеральне харчування	Немає потреби	Стимуляція кишечника	Стимуляція кишечника + Берламін- модуляр та інфезол 100	Стимуляція кишечника (перидуральна анестезія) + Берламін- модуляр та інфезол 100

Порівняльний аналіз дослідження стану неспецифічної реактивності у хворих з жовчним перитонітом I ступеня тяжкості, яким з різних причин поряд з холецистектомією були виконані білідигістивні анастомози показав, що прооперовані хворі, яким був накладений високий гепатікоєюноанастомоз характеризувалися більш низьким рівнем стану неспецифічної реактивності за перитоніальним індексом Манхаймера, оцінкою загального стану хворих за методом, запропонованим нами, оцінкою тяжкості фізичного стану хворих за модифікованою шкалою APACHE II порівняно до низького холедоходуоденоанастомозу, що обґрунтовує кращу ефективність високого біліарного анастомозу по відношенню до низького. Оцінка цитокінів крові у хворих, яким був накладений високий гепатікоєюноанастомоз характеризувалися більш низьким рівнем фактору некрозу пухлин альфа, інтерлейкіну-6 та більш високим рівнем інтерлейкіну-4 крові порівняно до низького холедоходуоденоанастомозу, що також підтверджую більшу ефективність високого біліарного анастомозу по відношенню до низького.

Дослідження стану імунологічної реактивності та мікрофлори товстого кишечника у хворих з жовчним перитонітом I ступеня тяжкості, яким з різних причин поряд з холецистектомією були

виконані білідигістивні анастомози показав, що хворі, яким був накладений високий гепатікоєюноанастомоз, характеризувалися більш низьким напруженням клітинного та гуморального імунітету та меншими проявами дисбактеріозу товстого кишечника порівняно до низького холедоходуоденоанастомозу, що також обґрунтовує кращу ефективність високого біліарного анастомозу по відношенню до низького. Оцінка стану ендогенної інтоксикації у хворих з жовчним перитонітом I ступеня тяжкості показав, що хворі, яким був накладений високий гепатікоєюноанастомоз характеризувалися не істотними проявами інтоксикаційного синдрому порівняно до низького холедоходуоденоанастомозу, що додатково обґрунтовує кращу ефективність високого біліарного анастомозу по відношенню до низького.

Таким чином, проведені клініко-експериментальні дослідження дозволили патогенетично обґрунтувати розподіл хворих на жовчний перитоніт за його тяжкістю, розробити алгоритми діагностики та покращити його комплексне хірургічне лікування.

## ВИСНОВКИ

У дисертації проведено узагальнення результатів експериментально-клінічного дослідження закономірностей розвитку жовчного перитоніту та нове вирішення науково-практичної проблеми – покращання результатів хірургічного лікування хворих на жовчний перитоніт у залежності від ступенів тяжкості, яке включає розробку та обґрунтування класифікації, створення алгоритмів діагностики, нових методів лікування та профілактики ускладнень, що представляє собою новий напрям сучасної медицини.

1. Перебіг експериментального жовчного перитоніту при введенні токсичної дози жовчі в очеревинну порожнину білих щурів характеризується ушкодженням нирок, печінки, синдромом транслокації жовчних кислот у кров з активацією процесів фібринолізу та необмеженого протеолізу, розвитком дисбактеріозу та синдрому транслокації патогенних бактерій із просвіту кишки в очеревинну порожнину, що сприяє переходу стерильного жовчного перитоніту в септичний.

2. При експериментальному жовчному перитоніті за умов введення зростаючих доз стерильної жовчі в очеревинну порожнину виникає процес несправжньої гіпокоагуляції, який представляє собою одночасний розвиток стадій гіперкоагуляції, коагулопатії поглинання та активного фібринолізу синдрому розсіяного внутрішньосудинного згортання крові.

3. Перебіг експериментального жовчного перитоніту через 72 год після введення в очеревинну порожнину зростаючих доз стерильної жовчі супроводжується пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту з формуванням тяжкого інтоксикаційного синдрому, ушкодженням ферментів антиоксидантного захисту у

внутрішніх органах. У погіршенні перебігу експериментального жовчного перитоніту істотна роль належить процесу трансформації гомотоксинів у ретоксини.

4. Перша ступінь тяжкості жовчного перитоніту у хворих характеризується зростанням концентрації сечовини в плазмі крові. II ступінь супроводжується поряд з ретенційною азотемією наростанням активностей АСТ і ЛДГ, має місце гіпоглікемія. Для III А ступеню властивим є зростання активності АЛТ. III Б ступінь тяжкості характеризується найбільш суттєвими біохімічними зрушеннями з істотним підвищенням активностей АЛТ, лактатдегідрогенази,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази та лужної фосфатази, характеризується негативним кореляційним зв'язком активності лужної фосфатази і концентрацією кальцію з рівнянням лінійної регресії  $ЛФ = 393,47 - 20,75 Ca^{2+}$ ;  $r = - 0,754$ ;  $n = 11$ ;  $p < 0,01$ .

5. При жовчному перитоніті спостерігається прогресуюче зростання активності лактатдегідрогенази в плазмі крові, яка негативно корелює з концентрацією глюкози при III А ступені та прямо-пропорційно з концентрацією заліза при III Б ступені тяжкості. Встановлені кореляційні залежності активностей лужної фосфатази та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази з кальцієм, сечовою кислотою, неорганічним фосфором, загальним білірубінном, АСТ при I, II, III А, III Б ступенях тяжкості перебігу жовчного перитоніту відображають динаміку погіршення розвитку патологічного процесу.

6. Жовчний перитоніт характеризується зростанням концентрації неорганічного фосфору в плазмі крові, який негативно корелює з активністю  $\gamma$ -глутамілтранспептидази при I ступені, зв'язаний позитивним кореляційним зв'язком з холестеринном при II ступені, негативною кореляційною залежністю з концентрацією глюкози при III А ступені та обернено-пропорційно корелює з сечовою кислотою при III Б ступені тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

7. При III А ступені тяжкості жовчного перитоніту настає субкомпенсація печінки та нирок з явищами зернистої дистрофії гепатоцитів та проксимальних каналців. III Б ступінь тяжкості розлитого жовчного перитоніту супроводжується декомпенсацією печінки та нирок з дрібновогнищевим некрозом проксимальних відділів нефрону та некротичними змінами гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки з розширенням просвіту центральної вени.

8. Перша та друга ступені тяжкості жовчного перитоніту характеризуються зростанням концентрації прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6 та протизапального інтерлейкіну-4 в сироватці крові. Для III А ступеню властивим максимальне наростання рівня прозапальних цитокінів фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну-6. Найбільш високий рівень прозапального інтерлейкіну-6 в жовчі має місце при III А ступені тяжкості захворювання. Зростання рівня прозапального інтерлейкіну -8 в жовчі є більш чутливим маркером для ранньої діагностики II ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту.

9. Перша ступінь тяжкості жовчного перитоніту характеризується розвитком первинної імунної відповіді з підвищенням концентрації імуноглобуліну М плазми крові. IIIA ступінь тяжкості цього захворювання характеризується розвитком вторинної імунної відповіді з підвищенням концентрації імуноглобуліну G плазми крові. IIIB ступінь тяжкості супроводжується виснаженням резервних можливостей імунної системи з початком формування імунодефіциту та підвищенням концентрації імуноглобуліну А плазми крові, що пояснюється розвитком синдрому транслокації на фоні імунодефіциту.

10. Аналіз популяційного рівня мікрофлори жовчі у хворих на жовчний перитоніт показав наростання вмісту *E. coli* в напрямку I, II, IIIA, IIIB ступенів тяжкості захворювання. Дослідження популяційного рівня порожнинної мікрофлори товстої кишки у цієї групи хворих виявив наростання вмісту *E. coli* та зниження *B. Bifidum*, *B. Lactis* у напрямку зростання ступенів тяжкості захворювання. Оцінка популяційного рівня мікрофлори ексудату очеревинної порожнини у хворих з цією патологією також показала наростання вмісту патогенної мікрофлори за умов II, IIIA, IIIB ступенів тяжкості захворювання.

11. На основі аналізу перитоніального індексу Манхаймера, модифікованої шкали APACHE II, а також на основі запропонованого нами способу бальної оцінки тяжкості загального стану хворого на перитоніт встановлені алгоритми ступенів тяжкості його перебігу.

12. Розроблені алгоритми лікування жовчного перитоніту залежно від ступеней тяжкості його перебігу, в основі яких лежать патогенетично обґрунтовані методи санації очеревинної порожнини дезмістином та колоносанації, застосування Берламін-модуляру та інфезолу 100, що виявлялося в поліпшенні показників клітинного та гуморального імунітету, регенерацією гепатоцитів 3-ї функціональної ділянки, збереженням компенсаційної поліплоїдії в гепатоцитах 1-ї функціональної ділянки печінкової часточки, відновленням клітин Панета, крипт худой кишки, що слід розцінювати як зменшення проявів синдрому транслокації за цього патологічного процесу.

13. При травматичному пошкодженні жовчних протоків за умов виконання лапароскопічних і традиційних холецистектомій при перитоніті I, II ступеней тяжкості доцільно поряд з санацією перитоніту для відновлення магістрального жовчевідтоку виконувати високу гепатікоєюностомію, яка характеризується більш низьким рівнем ретенційної азотемії, неорганічного фосфору, активності АСТ і лактатдегідрогенази крові, напруженням клітинного та гуморального імунітету та меншими проявами дисбактеріозу товстого кишечника порівняно до низького холедоходуоденоанастомозу.

14. Комплексне хірургічне лікування жовчного перитоніту з проведенням санації порожнини товстого кишечника 0,001% розчином дезмістину в хворих характеризується істотним зниженням рівня мікрофлори: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. aerogenes*, *Str. Faecalis*, *S. aureus*, *Staph. spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacillus spp.*, *Peptococcus*.

### **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Для оцінки стану хворих на жовчний перитоніт у клінічних умовах доцільно використовувати класифікацію, яка передбачає виділення чотирьох ступеней тяжкості перебігу жовчного перитоніту, Мангеймський перитонеальний індекс, оцінку загального стану за розробленою класифікацією, а також за модифікованою шкалою APACHE II.

2. У клініці, для уточнення ступеней тяжкості жовчного перитоніту, рекомендовано дотримання наступних концентрацій імуноглобулінів у плазмі крові г/л: IgA – I ступінь (1,2-1,9), II ступінь (2,0-2,9), IIIA ступінь (3,0-4,0), IIIB ступінь (4,1-7,4); IgM - I ступінь (4,-5,0), II ступінь (2,8-3,4), IIIA ступінь (1,9-2,3), IIIB ступінь (1,7-2,2); IgG - I ступінь (15-21), II ступінь (22-25), IIIA ступінь (26-32), IIIB ступінь (19-23).

3. Визначення рівнів порожнистої мікрофлори товстої кишки в Ig КУО/г сприяють поточенню ступеней тяжкості жовчного перитоніту і корекції його лікування.

4. Для ранньої діагностики синдрому транслокації за умов розвитку жовчного перитоніту рекомендовано проводити визначення вірогідного зростання фібринолітичної активності плазми крові за лізісом азофібрину.

5. Для санації очеревинної порожнини рекомендовано застосовувати 0,01% р-н дезмістину.

6. При проведенні реконструктивних оперативних втручань перевагу слід надавати накладанню високих білідигестивних анастомозів.

7. Для підвищення ефективності лікування IIIB ступеню тяжкості жовчного перитоніту поряд з холецистектомією та комплексом заходів базової програмованої терапії доцільно додатково призначати харчову суміш «Берламін-модуляр» та «Інфезол 100» для достовірного зменшення проявів імунодефіциту.

8. З метою підвищення ефективності лікування IIIB ступеня тяжкості перитоніту рекомендовано додатково призначати препарат «Лінекс» для достовірного зменшення проявів синдрому транслокації.

9. При лікуванні жовчного перитоніту IIIA та IIIB ступеню тяжкості в комплекс хірургічного лікування слід включати проведення санації порожнини товстого кишечника 0,001% р-н дезмістину.

#### **Список наукових праць, опублікованих за темою дисертації**

1. Перитоніт як ускладнення гострого холециститу / [Мільков Б.О., Кухарчук О.Л., Бочаров А.В., Білоокій В.В.]. – Чернівці, 2000. – 174 с.



*Здобувач написав 2 главу «Класифікація жовчного перитоніту», 4 главу «Клініка та діагностика перитоніту як ускладнення гострого холециститу», 5 главу «Лікування перитоніту».*

2. Місцевий перитоніт / [Б.О.Мільков, В.В.Білоокий, Ю.Т.Ахтемійчук та ін.]. – Чернівці: Прут, 2001. – 254 с.

*Здобувач написав 4 главу «Методи діагностики місцевого перитоніту», 5 главу «Принципи лікування місцевого перитоніту» та 10 главу «Місцевий перитоніт як ускладнення гострого холециститу».*

3. Мільков Б.О. Біліарний перитоніт / Б.О.Мільков, В.В.Білоокий. – Чернівці: Прут, 2003. – 151 с.  
*Здобувач написав 3 главу «Деякі питання етіології та патогенезу біліарного перитоніту», 4 главу «Клініка та діагностика перитоніту», 6 главу «Профілактика перитоніту».*

4. Особливості патогенезу запалення при біліарному інфільтраті / А.В.Бочаров, Б.О.Мільков, О.Л.Кухарчук [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 19-22.

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

5. Мільков Б.О. Класифікація жовчного перитоніту / Б.О.Мільков, А.В.Бочаров, В.В.Білоокий // Клін. хірургія. – 2000. – № 4. – С. 17-19.

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

6. Мільков Б.О. Місцевий перитоніт, як ускладнення гострого деструктивного калькульозного холециститу / Б.О.Мільков, А.В.Бочаров, В.В.Білоокий // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т. 8, № 1. – С. 102-103.

*Здобувач здійснив окремі оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*

7. Мільков Б.О. Внутрішньотканинний електрофорез в лікуванні хворих з внутрішньоочеревинними інфільтратами / Б.О.Мільков, В.В.Білоокий, А.В.Бочаров // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3. – С. 127-128.

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

8. Білоокий В.В. Визначення тяжкості стану хворих на гострий калькульозний холецистит та його ускладнення – перитоніт / В.В.Білоокий // Харківська хірургічна школа. – 2003. – № 3. – С. 46-48.

9. Білоокий В.В. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий, В.П.Пішак // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 156-159.

*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*

10. Визначення ступенів тяжкості перебігу та загального стану хворих на перитоніт / Б.О.Мільков, В.П.Польовий, В.В.Білоокій [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 190-192.

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

11. Пішак В.П. Вплив введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину на функціональний стан нирок / В.П.Пішак, В.В.Білоокій, Ю.Є.Роговий // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 172-176.

*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*

12. Пішак В.П. Патогенетична роль введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину в розвитку гепато-ренального синдрому / В.П.Пішак, В.В.Білоокій, Ю.Є.Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. III, № 3. – С. 79-82.

*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*

13. Білоокій В.В. Роль ушкодження кишечника у патогенезі розлитого жовчного перитоніту / В.В.Білоокій, Ю.Є.Роговий // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 121-124.

*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*

14. Білоокій В.В. Перекисне окислення ліпідів і антиоксидантний захист у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок за умов експериментального жовчного перитоніту залежно від дози введення жовчі / В.В.Білоокій, Ю.Є.Роговий, М.В.Халатурник // Галицький лікарський вісник. – 2004. – Т. 11, № 4. – С. 5-8.

*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*

15. Білоокій В.В. Морфологічні аспекти введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину / В.В.Білоокій // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 39.

16. Білоокій В.В. Особливості перебігу експериментального жовчного перитоніту залежно від дози введення жовчі / В.В.Білоокій // Харківська хірургічна школа. – 2004. – № 4 (13). – С. 81-85.

17. Білоокій В.В. Патогенетичне обґрунтування тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокій, Ю.Є.Роговий, В.П.Пішак // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 156-159.

*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*

18. Білоокій В.В. Роль неорганічного фосфору в патогенезі жовчного перитоніту залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання / В.В.Білоокій // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 2 (16). – С. 35-38.

19. Білоокій В.В. Механізм трансформації стерильного жовчного перитоніту в інфікований / В.В.Білоокій // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 4. – С. 81-83.

20. Білоокий В.В. Характер ушкодження надниркових залоз при експериментальному жовчному перитоніті / В.В.Білоокий // Шпитальна хірургія. – 2005. – № 2. – С. 78-81.
21. Білоокий В.В. Роль процесу несправжньої гіпокоагуляції у патогенезі розлитого жовчного перитоніту залежно від дози введення жовчі / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 1 (14). – С. 43-46.  
*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*
22. Причини летальності хворих на перитоніт / Б.О.Мільков, В.П.Польовий, В.В.Білоокий [та ін.] // Українські медичні вісті. – 2005. – Т. 8, № 1. – С. 28-30.  
*Здобувач здійснив окремі оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*
23. Білоокий В.В. Роль лактатдегідрогенази в патогенезі жовчного перитоніту залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Медична хімія. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 25-28.  
*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*
24. Білоокий В.В. Регресійний аналіз взаємозв'язків біохімічного дослідження крові залежно від ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Медичні перспективи. – 2005. – Т. 10, № 2. – С. 65-69.  
*Здобувач здійснив літературний пошук, забір матеріалу, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*
25. Білоокий В.В. Роль гомотоксикозу в патогенезі експериментального жовчного перитоніту залежно від дози введення жовчі / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2005. – Вип. 24. – С. 5-9.  
*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*
26. Роговий Ю.Є. Вплив хірургічного лікування на кореляційні зв'язки між показниками біохімічного дослідження крові за умов IIIA і IIIB ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту / Ю.Є.Роговий, В.В.Білоокий // Досягнення біології та медицини. – 2005. – № 2 (6). – С. 45-49.  
*Здобувач здійснив окремі оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*
27. Білоокий В.В. Роль лужної фосфатази та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази в патогенезі жовчного перитоніту залежно від ступеня тяжкості перебігу захворювання / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 3. – С. 94-97.  
*Здобувач здійснив експеримент, забір матеріалу, узагальнив та проаналізував окремі дані.*

28. Вплив санації черевної порожнини розчином дезмістину на покращання хірургічного лікування ША ступеня тяжкості перебігу біліарного перитоніту / В.В.Білоокий, Б.О.Мільков, Ю.Є.Роговий [та ін.] // Харківська хірургічна школа. – 2005. – № 3 (18). – С. 49-52.  
*Здобувач здійснив окремі оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*
29. Білоокий В.В. Вплив диференційованого хірургічного лікування на показники біохімічного дослідження крові залежно від ступеню тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокий // Український медичний альманах. – 2005. – Т. 8, № 1. – С. 28-30.
30. Білоокий В.В. Спосіб санації очеревинної порожнини при біліарному перитоніті / В.В.Білоокий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 96.
31. Білоокий В.В. Гістологічні особливості суб- і декомпенсації печінки та нирок за умов розвитку ША, ШБ стадій розлитого жовчного перитоніту / В.В.Білоокий // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 40-43.
32. Белоокий В.В. Патологическое значение фактора некроза опухолей- $\alpha$ , интерлейкинов-6, -4 в развитии степеней тяжести течения желчного перитонита / В.В.Белоокий // Arta Medica. – 2007. – Т. 25, № 4. – С. 91.
33. Білоокий В.В. Роль інтерлейкінів-6, -8 жовчі у патогенезі ступеней тяжкості перебігу біліарного перитоніту / В.В.Білоокий // Харківська хірургічна школа. – 2007. – Т. 24, № 1. – С. 29-31.
34. Білоокий В.В. Аналіз популяційного рівня порожнинної мікрофлори товстої кишки за умов експериментального жовчного перитоніту / В.В.Білоокий // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 4. – С. 69-71.
35. Білоокий В.В. Кореляційні зв'язки між показниками біохімічного дослідження крові за умов I-II ступенів тяжкості перебігу гострого флегмонозного холециститу, ускладненого місцевим перитонітом / В.В.Білоокий // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 7-10.
36. Білоокий В.В. Гістологічні особливості великого сальника за умов розвитку ША ступеня тяжкості жовчного перитоніту / В.В.Білоокий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 5-7.
37. Білоокий В.В. Патолофізіологічний аналіз ролі виснаження резервних можливостей імунної системи крові за умов III Б ступеня тяжкості жовчного перитоніту / В.В.Білоокий // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 2. – С. 15-18.
38. Білоокий В.В. Багатофакторний регресійний аналіз оцінки загального стану хворого, перитонеального індексу Манхаймера, модифікованої шкали APACHE II за умов I та II ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 6-9.

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

39. Білоокий В.В. Кореляційний аналіз взаємозв'язків між чинниками клітинного та гуморального імунітету за умов II ступеня тяжкості жовчного перитоніту / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Медичні перспективи. – 2007. – Т. 12, № 2. – С. 102-107.

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

40. Білоокий В.В. Роль імуноглобуліну М за I ступеня тяжкості перебігу гострого холециститу, ускладненого місцевим перитонітом / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т. 11, № 2. – С. 11-14.

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

41. Білоокий В.В. Аналіз оцінки загального стану хворого, перитонеального індексу Манхаймера, модифікованої шкали АРАСНЕ II залежно від ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокий // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, № 4. – С. 13-17.

42. Білоокий В.В. Роль фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерлейкінів-6, -4 в у патогенезі ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Шпитальна хірургія. – 2007. – № 4. – С. 36-39.

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

43. Білоокий В.В. Алгоритми діагностики ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 13-17.

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

44. Білоокий В.В. Вплив хірургічного лікування на імунологічний стан хворих залежно від ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В.Білоокий, Ю.Є.Роговий, М.М.Гресько // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 21-24.

*Здобувач здійснив окремі оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, їх аналіз та узагальнення.*

45. Пат. 5601 UA, МПК А61В10/00, G01N33/ 50. Спосіб діагностики синдрому транслокації / Білоокий В.В., Пішак В.П., Роговий Ю.Є., Магальяс Ю.М., Халтурник М.В.; заявка 20040705910; заявл. 19.07.2004; опубл. 15.03.2005, Бюл. № 3 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

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

46. Пат. 6141 UA, МПК G09B23/ 28. Спосіб моделювання експериментального жовчного перитоніту / Білоокий В.В., Магальяс В.М.; заявка 20041008130; заявл. 07.10.2004; опубл. 15.04.2005, Бюл. № 4 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

*Здобувач розробив та впровадив спосіб, здійснив оцінку ефективності.*

47. Пат. 11883 UA, МПК А61В17/ 94. Спосіб санації черевної порожнини при жовчному перитоніті / Пішак В.П., Білоокий В.В., Магальяс В.М., Мільков Б.О.; заявка 200506526; заявл. 04.07.2005; опубл. 16.01.2006, Бюл. № 1 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

*Здобувач розробив та впровадив спосіб, підсумував клінічні результати.*

48. Пат. 20652 UA, МПК G01N33/48. Спосіб оцінки ступенів тяжкості хворих при жовчному перитоніті / Пішак В.П., Білоокий В.В., Магальяс В.М., Мільков Б.О.; заявка 200604307; заявл. 17.04.2006; опубл. 15.02.2007, Бюл. № 2 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

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

49. Пат. 22779 UA, МПК G01N33/48. Спосіб діагностики 3А ступеня тяжкості жовчного перитоніту / Роговий Ю.Є., Білоокий В.В.; заявка 200613676; заявл. 25.12.2006; опубл. 25. 04.2007, Бюл. № 5 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

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

50. Пат. 24477 UA, МПК А61В5/145. Спосіб діагностики 3Б ступеня тяжкості жовчного перитоніту / Роговий Ю.Є., Пішак В.П., Білоокий В.В.; заявка 200612414; заявл. 27.11.2006; опубл. 10.07.2007, Бюл. № 10 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

*Здобувач брав участь у провадженні способу та оцінював його ефективність.*

51. Пат. 26559 UA, МПК А61В17/00. Спосіб лікування 3Б ступенів тяжкості жовчного перитоніту / Роговий Ю.Є., Білоокий В.В.; заявка 200705976. заявл. 29.05.2007; опубл. 25.09.2007, Бюл. № 15 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

*Здобувач здійснив патогенетичне обґрунтування, розробив та впровадив спосіб оцінки його достовірності.*

52. Пат. 29403 UA, МПК А61Р1/00, А61В17/94. Спосіб лікування 3Б ступеня тяжкості жовчного перитоніту / Роговий Ю.Є., Білоокий В.В.; заявка 200710627; заявл. 25.09.2007; опубл.

10.01.2008, Бюл. № 1 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

*Здобувач розробив та впровадив спосіб, здійснив оцінку ефективності.*

53. Пат. 29334 UA, МПК А61В17/00. Спосіб діагностики ступенів тяжкості жовчного перитоніту / Роговий Ю.Є., Білоокий В.В., Мільков Б.О.; заявка 200710142; заявл. 11.09.2007; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

*Здобувач брав участь у провадженні способу та оцінював його ефективність.*

54. Пат. 29078 UA, МПК А61В5/145. Спосіб діагностики I ступеня тяжкості жовчного перитоніту / Роговий Ю.Є., Білоокий В.В.; заявка 200702665; заявл. 19.03.2007; опубл. 10.01.2008, Бюл. № 1 (автором виконано експериментальні дослідження та клінічну апробацію методу).

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

55. Мільков Б.О. Лікування приміхурового інфільтрату при гострому деструктивному калькульозному холециститі / Б.О.Мільков, О.Л.Кухарчук, А.В.Бочаров [та ін.] // Клін. хірургія. – 1997. – № 11-12. – С. 97.

*Здобувач визначив клінічні групи, здійснив забір матеріалу, статистичну обробку даних.*

56. Мільков Б.О. Ендотоксикоз при гострому холециститі / Б.О.Мільков, В.В.Білоокий, А.В.Бочаров // Матеріали симпозиуму "Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих". – Чернівці, 1996. – С. 218.

*Здобувач здійснив оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, підготував доповідь.*

57. Мільков Б.О. Обґрунтування локального введення лікарських препаратів у біліміхуровий інфільтрат при гострому холециститі / Б.О.Мільков, А.В.Бочаров, В.В.Білоокий // VII конгрес світової федерації українських лікарських товариств. – Львів-Трускавець, 2000. – С. 394.

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

58. Гресько М.М. Лапароперція в лікуванні післяопераційного жовчного перитоніту / М.М.Гресько, В.В.Білоокий // X конгрес світової федерації українських лікарських товариств. – Полтава-Київ-Чікаго, 2004. – С. 474.

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

59. Білоокий В.В. Про тактику хірургічного лікування калькульозного холецистититу / В.В.Білоокий, М.М.Гресько // XI конгрес світової федерації українських лікарських товариств. – Полтава-Київ-Чікаго, 2006. – С. 618.

*Здобувач визначив клінічні групи, здійснив забір матеріалу, статистичну обробку даних.*

60. Білоокий В.В. Хірургічна тактика при пошкодженнях жовчних шляхів / В.В.Білоокий, М.М.Гресько // Українські медичні вісті. – 2007. – Т. 7, № 1-2. – С. 181.

*Здобувач здійснив оперативні втручання, статистичну обробку отриманих даних, аналіз та узагальнення.*

### АНОТАЦІЯ

**Білоокий В.В. “Клініко-експериментальне обґрунтування алгоритмів діагностики та хірургічного лікування жовчного перитоніту”.** – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, 2009.

Дисертацію присвячено вирішенню науково-практичної проблеми – покращання результатів хірургічного лікування хворих на жовчний перитоніт у залежності від ступенів тяжкості, яке включає розробку та обґрунтування класифікації, розробку алгоритмів діагностики та нових методів лікування, що представляє собою новий напрям сучасної медицини – розробку алгоритмів хірургічного лікування хворих на жовчний перитоніт як ускладнення гострого холециститу.

Доведено, що хворим, яким був накладений високий гепатікоєюноанастомоз, характеризувалися більш низьким рівнем ретенційної азотемії, неорганічного фосфору, активності АСТ і лактатдегідрогенази крові порівняно до низького холедоходуоденоанастомозу, що біохімічно обґрунтовує кращу ефективність високого біліарного анастомозу по відношенню до низького. Хворі, яким був накладений високий гепатікоєюноанастомоз характеризувалися більш низьким напруженням клітинного та гуморального імунітету та меншими проявами дисбактеріозу товстого кишечника порівняно до низького холедоходуоденоанастомозу. Встановлено, що комплексне хірургічне лікування жовчного перитоніту з проведенням одноразової санації порожнини товстого кишечника 0,001% розчином дезмістину в хворих характеризується істотним зниженням рівня мікрофлори: *E. coli*, *K.pneumoniae*, *K.aerogenes*, *Str. Faecalis*, *S.aureus*, *Staph. spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacillus spp.*, *Peptococcus*. Показано лікувальний вплив за умов жовчного перитоніту Берламін-модуляру та інфезолу 100.

**Ключові слова:** жовчний перитоніт, ступені тяжкості, алгоритми діагностики та лікування.

### АННОТАЦИЯ

**Белоокий В.В. “Клинико-экспериментальное обоснование алгоритмов диагностики и хирургического лечения желчного перитонита”.** – Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских по специальности 14.01.03 – хирургия: Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова МЗО Украины, Винница, 2009.

Диссертация посвящена решению научно-практической проблемы – улучшения результатов хирургического лечения больных на желчный перитонит в зависимости от степеней тяжести,



которое включает разработку и обоснование классификации, создание алгоритмов диагностики, новых методов лечения, что представляет собой новое направление современной медицины – разработку методов хирургического лечения больных с желчным перитонитом как осложнением острого холецистита.

Впервые показано, что при III А степени тяжести желчного перитонита имеет место субкомпенсация печени почек с явлениями зернистой дистрофии гепатоцитов и проксимальных канальцев. III Б степень тяжести разлитого желчного перитонита сопровождается декомпенсацией печени и почек с участками мелкого некроза проксимальных отделов нефрона и некротичными изменениями гепатоцитов 3-й функциональной зоны с расширением просвета центральной вены. Впервые показано, что первая и вторая степени тяжести желчного перитонита характеризуются возрастанием концентрации провоспалительных цитокинов, фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкина-6 и противовоспалительного интерлейкина-4 в сыворотке крови. Для III А степени свойственно максимальное возрастание уровня провоспалительных цитокинов фактора некроза опухолей-альфа, интерлейкина-6. Наиболее высокий уровень провоспалительного интерлейкина-6 в желчи имеет место при III А степени тяжести болезни. Возрастание уровня провоспалительного интерлейкина-8 в желчи есть более чувствительным маркером для ранней диагностики II степени тяжести течения желчного перитонита.

Доказано, что больным, которым был наложен высокий гепатикоеюноанастомоз характеризовались более низким уровнем ретенционной азотемии, неорганического фосфора, активности АСТ и лактатдегидрогеназы крови в сравнении с низким холедоходуоденоанастомозом, что биохимически обосновывает лучшую эффективность высокого биллиарного анастомоза по отношению к низкому. Больные, которым был наложен высокий гепатикоеюноанастомоз характеризовались более низким напряжением клеточного и гуморального иммунитета и меньшими проявлениями дисбактериоза толстого кишечника в сравнении с низким холедоходуоденоанастомозом. Показано, что комплексное хирургическое лечение желчного перитонита с проведением однократной санации полости толстого кишечника 0,001% раствором дезмистина у больных характеризуется существенным снижением уровня микрофлоры: *E. coli*, *K.pneumoniae*, *K.aerogenes*, *Str. Faecalis*, *S.aureus*, *Staph. spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacillus spp.*, *Peptococcus*. Показано лечебное воздействие при желчном перитоните Берламин-модуляра и инфезола 100.

**Ключевые слова:** желчный перитонит, степени тяжести, алгоритмы диагностики и лечения.

## SUMMARY

**Bilookyi V.V. “Clinico-experimental substantiation of algorithm diagnostic and surgical treatment of bile peritonitis”.** – Manuscript. The thesis for obtaining the academic degree a Doctor of medical sciences in speciality 14.01.03 – surgery: Vinnitsa State Medical University Ukraine’s MHP, Vinnitsa, 2008.

The dissertation deals with a solution of a scientific – practical problem - updating the results of surgical treatment of patients afflicted with bile peritonitis dependent on the degree of severity which includes a development and substantiation of a classification, creating diagnostics algorithms, new modes of surgical treatment of patients with bile peritonitis as a complication of acute cholecystitis.

It has been corroborated that the patients who were applied high hepaticojejunostomosis were characterized by a lower level of retention azotemia, inorganic phosphorus, the blood aspartateaminotransferase and lactate dehydrogenase compared to low choledochoanastomosis and that substantiates biochemically a better efficacy of the high biliary anastomosis in relation to the low one.

The patients who were applied high hepaticojejunoanastomosis were characterized by a lower tension of cellular and humoral immunity and slighter manifestation of dysbacteriosis of the large intestine compared to low choledochoduodenoanastomosis.

It has been established that multimodality surgical treatment of bile peritonitis is characterized by an essential decrease of the level of microflora upper performing single sanitation of the large intestinal cavity with 0,001% solution of Dezmistin<sup>®</sup>: E. coli, K. pneumoniae, K. aerogenes, Str. Foecali, St. aureus, Staph. spp, Bacteriodes spp., Bacillus spp., Peptococcus. The medicinal effect of Berlamin-modular<sup>®</sup> and Infezol 100<sup>®</sup> under condition, of bile peritonitis has been demonstrated.

**Key words:** bile peritonitis, severity degrees, diagnostics and treatment algorithms.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГХЗ – гострі хірургічні захворювання

ГП – гострий перитоніт

ЖП – жовчний перитоніт

ІЛ – інтерлейкін

КУО – колонійутворювальні одиниці

ЛФ – лужна фосфатаза

МО – мікроорганізми

МПІ – Мангеймський перитонеальний індекс

МСМ – молекули середньої маси

МФ – мікрофлора

НФА – неферментативна фібринолітична активність

ОМБ – окислювальна модифікація білків

ПА – протеолітична активність

ПОН – поліорганна недостатність

ПС – протеолітична система

СФА – сумарна фібринолітична активність

ФА – фібринолітична активність

ФНПа – фактор некрозу пухлин  $\alpha$

ФС – фібринолітична система

ФФА – ферментна фібринолітична активність

ЦК – циркуляційні імунні комплекси

ЦТК – цитокіни