

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ХІРУРГІЇ №1

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222

спеціалізація Медицина

на тему: Особливості перебігу та лікування дифузних форм гострого перитоніту
у хірургічних хворих

Виконала: студентка 6 курсу, групи 14 спеціальності
222 медицина Гринчак К.С.

Керівник: доцент закладу вищої освіти хірургії №1,
к.мед.н., доцент Мороз П.В.

Рецензенти: доцент закладу вищої освіти хірургії №2,
к.мед.н., доцент Козловська І.М.

доцент закладу вищої освіти хірургії №1, к.мед.н.,
доцент Андрієць В.В.

Завідувач кафедри: професор закладу вищої освіти
хірургії №1, д.мед.н., проф. Полянський І.Ю.

м.Чернівці

2025

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1 Уявлення про етіологію та патогенез розвитку гострого перитоніту	6
1.2 Роль окисно-відновних реакцій у перебігу гострого дифузного перитоніту	30
1.3. Окремі аспекти діагностики та лікування різних форм гострого перитоніту	35
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	46
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих	46
2.2. Методи дослідження	51
2.3. Методи статистичної обробки.....	54
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	55
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	62
ВИСНОВКИ	65
Список використаної літератури.....	67

ВСТУП

Актуальність теми. Перитоніт є одним із найпоширеніших та найнебезпечніших ускладнень гострої хірургічної патології органів черевної порожнини(ОЧП)[2,3,5,10,16,26,94]. В мирний час гострий перитоніт(ГП) є причиною 3.5 із 10 смертей у людей із хірургічними захворюваннями ОЧП[5,13,26,79]. Частота його розвитку при захворюваннях і травмах ОЧП, при умовах потужного розвитку сучасної медицини, залишається високою, а лікування пацієнтів із ГП та його ускладненнями не завжди ефективні та дають бажані результати[12,13].

Гострий дифузний перитоніт (ГДП) є досить поширеною хірургічною патологією в усьому світі, являє собою запалення очеревини обмежене 2-3-ма анатомічними ділянками передньої черевної стінки, внаслідок бактеріальної інвазії ЧП, або системної запальної відповіді (небактеріальний перитоніт) та є одною із основних причин непов'язаною із смертності[5,13,20,25,26].

Внаслідок активного розвитку та впровадження новітніх технологій, методів діагностики та лікування ГП, як оперативної техніки, так і медикаментозної терапії, вдосконалення комплексних заходів передопераційної підготовки та післяопераційного періоду, за останні десятиліття можна помітити позитивну динаміку у результатах лікування даної патології[2,3,13,23,26,84].

Проте, рівень летальності при розвитку ГП у хірургічних хворих посідає одне із провідних місць, навіть за умови доброго оснащення лікарень, та високого рівня компетенції медичного персоналу, а розвиток тяжких ускладнень, таких як септичний шок та поліорганна недостатність, сягає близько 70-80%[15,20,25,26,88].

Це свідчить, що ефективність існуючих методів лікування гострого перитоніту залишається низькою, що пов'язано з недостатньо різнобічно вивченою його патогенезу[12,13,25,26].

Тому перспективним є дослідження нових аспектів гострого перитоніту та розробці на цій основі ефективних методів лікування[2,5,16].

Метою роботи є проведення аналізу літературних та оцінка лабораторних та клінічних проявів патогенезу дифузних форм ГП у пацієнтів з хірургічною паталогією.

Для досягнення поставленої мети були сформовані наступні **завдання дослідження** :

1. Вивчити клінічні особливості перебігу гострого дифузного перитоніту.
2. Провести аналіз лабораторних показників (коагулограми, сумарної фібринолітичної та протеолітичної активності плазми крові) на різних етапах надання спеціалізованої медичної допомоги.
3. Виявити особливості порушень стану фібринолітичної та протеолітичної систем у хворих з гострим дифузним перитонітом.
4. На основі отриманих даних запропонувати можливі варіанти лікувальної тактики.

Об'єкт дослідження - пацієнти з гострим дифузним перитонітом.

Предмет дослідження – етіологія, патогенез, особливості змін клінічних та лабораторних показників у хворих з дифузним перитонітом.

Методи дослідження інформаційний, бібліографічний пошук, системний підхід, та узагальнення, біохімічні методи, статистичні методи оцінки отриманих даних (критерій Ст'юдента, критерій Шاپіро-Вілкі).

Наукова новизна дослідження. Поведені дослідження унікальні тим, що на підставі вивчення лабораторних показників фібринолітичної та протеолітичної систем було доповнено дані про патогенетичні особливості перебігу дифузних форм гострого перитоніту на різних етапах лікування, а саме вираженість запальної реакції в залежності від розповсюдження запального процесу по очеревині, зростання фібринолітичної активності разом з активацією

лізису колагенових структур, що призводить до руйнування фібринових структур, які є ключовими відмежувальними механізмами захисту від розповсюдження запального процесу по всій черевній порожнині та подальшого прогресування перитоніту й розвитку різних ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані дозволяють поглибити розуміння про особливості патогенезу дифузних форм гострого перитоніту на різних етапах лікування. Впровадження результатів дослідження можуть покращити розуміння перебігу даної патології та удосконалити лікувальну тактику та патогенетично обґрунтоване лікування

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Уявлення про етіологію та патогенез розвитку гострого перитоніту

Світовий тягар невідкладних (гострих) хірургічних захворювань є значний і, як здається, зростає [1,2,4,5]. Невідкладна та хірургічна допомога знаходяться в центрі уваги організацій охорони здоров'я по всьому світі, в тому числі й проблеми, які необхідно вирішувати, аби сприяти глобальному діалогу про те, який спосіб є найбільш прийнятним, щоб покращити рівень хірургічної допомоги [1,3,11,12,13]. Незважаючи на розробку та впровадження нових методів діагностики та лікування гострих захворювань органів ЧП, досягнення інтенсивної терапії та анестезіології, структура і наслідки післяопераційних ускладнень не покращуються [2,4,7]. Значний розвиток сучасних технологій лікування хірургічних захворювань, та покращення аспекту доступності до новітніх інструментальних методів обстеження якісно змінили показники реконвалесценції, проте за даними окремих авторів, показники летальності досить високі при даній патології, зокрема внаслідок розвитку таких ускладнень як абдомінальний сепсис (АС) та синдрому поліорганної недостатності (СПОН) [2,3,4,25]. Відомо, що тільки у Сполучених Штатах Америки щорічно від сепсису помирають 215000 хворих, тоді як кількість померлих внаслідок гострого інфаркту міокарда становить 230000 [1,2,3,13,25,25]. В Європі частота виникнення такого ускладнення становить 8-9 випадків на 1000 пацієнтів у звичайних стаціонарах та 119 у відділеннях інтенсивної терапії. Протягом останніх років, летальність при сепсисі зменшилась всього лише на 10-15%, й дане ускладнення все ще входить в десятку основних причин смертності серед населення по всьому світу [3,4,10,16,17,25,26].

Перитоніт визначається як запалення очеревини, яке може бути спричинене патогенними або непатогенними факторами (наприклад проникаючі пошкодження передньої черевної стінки, барієва клізма тощо) [4].

В літературі перитоніт часто використовується як синонім до внутрішньочеревної інфекції або інтраабдомінального сепсису, однак ці три

терміни по суті означають контамінацію, інфекцію та власне сепсис[4,22,23]. Контамінація має під собою на увазі наявність бактерій у нормальному стерильному середовищі без відповіді зі сторони макроорганізму[1,2,5,7,15,25]. Інфекція – це наявність бактерій у нормальному стерильному середовищі, проте вже з розвитком місцевої реакції, яка є клінічно вираженою, а сепсис являється системною відповіддю макроорганізму на місцеву інфекцію[1,4,22,23].

Також, за даними деяких авторів, існує поділ на первинний, вторинний та третинний перитоніт.[4,5,28]

Первинний перитоніт відноситься до спонтанної бактеріальної інвазії ЧП. В основному коли інфекція з позаочеревинного джерела потрапляє в ЧП з током крові або лімфи[2,4,5,10,11,25,26,87]. Дана класифікація включає в себе спонтанний бактеріальний перитоніт, який виникає внаслідок розвитку бактеріальної інфекції в ЧП, назважаючи на відсутність очевидного джерела інфекції, зокрема, це є інфекцією асцитичної рідини, й виникає у пацієнтів із асцитом, спричиненим цирозом або нефротичним синдромом; перитоніт у пацієнтів, які лікуються безперервним амбулаторним перитонеальним діалізом, й туберкульозний перитоніт [1,2,4,7]. Вторинний бактеріальний перитоніт описує перитонеальні інфекції, вторинні по відношенню до інтраабдомінальних вражень, таких як гостра перфорація шлунково-кишкового тракту, некроз кишечника, післяопераційний перитоніт, який може бути вторинним у зв'язку із розривом анастомозу, тощо, небактеріальний перитоніт або проникаючі інфекційні процеси[2,3,6,10,11,14,25,26]. Ішемія й подальший некроз кишківника можуть бути спричинені різноманітними, за своєю етіологією, процесами, включаючи злоякісні новоутворення, судинну недостатність, заворот або інвагінацію[2,3,6,9,25,87]. Розрив абсцесу підшлункової залози, печінки чи селезінки або, значно рідше, розрив збільшеного жовчного міхура також можуть бути причиною розвитку перитоніту[1,2,5,10,25]. Дифузний перитоніт, локалізований в нижній абдомінальній частині, може бути результатом гінекологічних патологій, таких як сальпінгіт ендометрит, тощо[7].

В свою чергу, третинний перитоніт, який не є достеменно визначеною формою, характеризується стійкими, рецидивуючими інфекціями, викликаними мікроорганізмами з низькою вірулентністю або сприятливістю до пацієнтів з імунodefіцитними станами. Зазвичай він виникає після спроб хірургічного лікування вторинного перитоніту (48 годин після успішного та адекватного оперативного втручання) і майже завжди пов'язаний із системною запальною відповіддю. Планова релапаротомія та релапаротомія за вимогою є найдостовірнішим, хоч і найпізнішим, методом діагностики третинного перитоніту[4,7,8,25]. Цей вид перитоніту вважається найважчим і найбільш невіддатливим до лікування [10,25,26].

На сьогоднішній день найбільш повною етіологічною класифікацією можна вважати класифікацію інтраабдомінальної інфекції (IAI), яка витікала з роботи Wittmann D. H. 1990 р. [15,22,25], була удосконалена та розширена van Saene H. K. F.[22,25], де первинний перитоніт поділяється на: спонтанний перитоніт у дорослих; спонтанний перитоніт у дітей; перитоніт у пацієнтів на хронічному амбулаторному перитонеальному діалізі; туберкульозний перитоніт та інші гранулематозні форми; інші форми перитоніту[22,25]. Вторинний перитоніт класифікується на: гострий перфораційний (гострий гнійний): а) перитоніт внаслідок перфорації ШКТ; б) некроз стінки кишки (інтестинальна ішемія); в) пельвіоперитоніт; г) інші форми перитоніту; післяопераційний: а) внаслідок неспроможності швів анастомозу; б) неспроможність звичайного шва; в) неспроможність на сліпій петлі; г) інші ятрогенії; та посттравматичний: а) внаслідок тупої травми; б) внаслідок проникаючої травми; г) інші [22,25]. Третинний перитоніт може бути: без ідентифікованих патогенів; грибковий; спричинений малопатогенною флорою [22]. Інші види перитоніту складають четверту групу, та до них відносять: асептичний; гранулематозний; медикаментозний; періодичний; внаслідок отруєння сполуками свинцю; перитоніт при гіперліпідемії; при порфірії; спричинений сторонніми тілами; спричинений тальком [22]. До п'ятої, останньої групи відноситься

абдомінальний сепсис (хоч деякі автори під й мають на увазі власне перитоніт[28,30,31,35]): асоційований з первинним перитонітом; асоційований з вторинним перитонітом [22]. За патологічним вмістом перитоніт класифікується на: геморагічний; сечовий; жовчний; хімусний; каловий; ферментативний [22]. За характером ексудату: серозний; серозно-фібринозний; гнійний; гнійно-фібринозний; гнилісний [22]. За мікробіологічною ідентифікацією: аеробний; анаеробний; та змішаний [22].

За даними деяких авторів, основними розмежувальними критеріями ГП, вважають дев'ять анатомічних ділянок передньої черевної стінки [5,26]. Клінічно, за класифікацією І.Ю. Полянського та співавторів, перитоніт класифікується на дифузний (при якому запальний процес поширюється на 2-3 анатомічні ділянки передньої черевної стінки), розлитий (запальний процес поширюється на 3-5 анатомічних ділянок передньої черевної стінки), та загальний (в даному випадку запальний процес поширюється більш ніж на 5 анатомічних ділянок передньої черевної стінки)[6,26].

В залежності від етіологічного чинника, який спричинив розвиток ГП, його можна розділити на бактеріальний та, рідше, грибовий, перитоніт внаслідок системної запальної відповіді [1,4,5,7,11,25]. Найбільш поширеним з усіх вищеперелічених є бактеріальний перитоніт який, як правило, викликається флорою товстого кишечника, включаючи аероби, причому *E.coli* є найбільш частими збудниками, та анаероби, з яких *Bacteroides fragilis* є превалюючими [1,7,9,11,13,25,28]. У 90-98% хворих перитоніт виникає внаслідок дії мікробних асоціацій (полімікробний чинник), тобто змішаної флори[25]. Із черевної порожнини висіваються до 70 видів мікроорганізмів[1,3,7,8,10,11]. Основним етіологічним кластером серед таких асоціацій є анаеробна мікрофлора[27]. Істотно можна підкреслити роль й умовно патогенних мікроорганізмів й сапрофітів, особливе місце займають неклостридійна анаеробна флора (до 70%), вони можуть бути як самостійними збудниками перитоніту, так і в асоціаціях з аеробами[10,25]. Зокрема поліморфні аероби виступають основними факторами

ранньої летальності у пацієнтів із ГП, в той час як анаероби сприяють гнійним ускладненням, ПОН пізнього періоду перитоніту[10,25]. Проте для індукції запального процесу очеревини необхідна достатня концентрація мікроорганізмів у 1мл ексудату $10^7 - 10^8$ колонієутворювальних одиниць/мл. При меншій концентрації мікроорганізмів гине більше, ніж розмножується[1,7,9,10]. Мікробіологічний спектр залежить від комплексу чинників, таких як: джерело перитоніту, термін часу від початку захворювання[1,2,4,10,25,26]. Превалуючим джерелом аеробної і неклостридіальної анаеробної флори є шлунково-кишковий тракт. Соляна кислота шлунку має бактерицидні властивості, завдяки яким в перші 3-6 годин після перфорації виразки шлунка або ДПК перитоніт залишається асептичним у 65,4%, а мікрофлору виявляють у 34,6% [І.В. Колосович та співавтори., 2011, 14]. Кількість мікроорганізмів значно збільшується в дистальному напрямку ШКТ, так, у 1 мл вмісту шлунка чи ДПК аеробна мікрофлора становить $10^2 - 10^3$; у проксимальному відділі тонкої кишки взагалом мікроорганізмів $10^4 - 10^5$ у співвідношенні 10:1 аеробів до анаеробів; у клубовій кишці - 10^8 у співвідношенні 1:100. У товстому кишківнику в 1 грамі фекалій містяться $10^{10} - 10^{11}$ у співвідношенні аероби : анаероби = 1:1000, таким чином 95% - становлять облигатні анаероби, а кишкової палички лише 5% від усієї флори товстої кишки, хоча вона є домінуючою серед аеробів[14,25,28].

Шляхи контамінації ЧП мікроорганізмами бувають різні: поширення від джерела запалення (апендицит, холецистит тощо), при перфорації чи розриві порожнистого органа, через рановий канал, дренажі, у жінок, можливе проникнення бактерій через фалопієві труби, спричиняючи при цьому гонококовий перитоніт та ін., а також існують випадки проникнення інфекції гематогенним або лімфогенним шляхом (первинний пневмококовий перитоніт у дітей)[8,14,15]. Також виділяють асептичний ГП, при якому основну етіологічну роль відіграють неінфекційні агенти, такі як кров, жовч, панкреатичний сік, сеча. Деякі автори стверджують, що практично кожне оперативне втручання у ЧП супроводжується асептичним запаленням, яке нівелюється, впродовж періоду

реконвалесценції, власним резервом організму[8,9,11,14]. З гострих захворювань ЧП найпоширенішим джерелом перитоніту є деструктивний апендицит (65%), при якому у 95% - збудником є неклостридіальна мікрофлора [10].

Отже, при ГП, спричиненому бактеріями, фізіологічна реакція визначається основною групою факторів, включаючи вірулентність збудника, кількість інокулята, імунний статус та загальний стан здоров'я макроорганізму (інтернаціональна шкала Acute Physiology and Chronic Health Evaluation APACHE), а також елементи місцевого середовища, такі як кров, жовч, некротична тканина тощо[16]. Внаслідок потрапляння в ЧП, аероби та анаероби починають продукувати протеолітичні ферменти, колагеназу, ліпазу гіалуронідазу, які, в свою чергу сприяють подальшій деструкції тканин[14,16]. В свою чергу, у відповідь на потрапляння чужорідних білків мікроорганізмів, в очеревині формується запальне вогнище, яке характеризується типовими морфофункціональними локальними змінами тканин та органів, з відповідною реакцією компенсаторно-приспосувальних і захисних механізмів з боку макроорганізму[5]. Послідовно виникають типові для запального процесу зміни: альтерація, ексудація, проліферація [17].

Залежно від співвідношення вірулентності мікро- та реактивності макроорганізму, а також з урахуванням часу від початку захворювання, патогенез перитоніту можна розділити за трьома фазами [К. С. Симонян 1971][14,17]. У кожній фазі значно виражені місцеві та загальні симптоми, проте, по мірі прогресії патологічного процесу, загальні зміни значно превалюють над місцевими [14,16]. Перша фаза перитоніту – реактивна (компенсована), знаходиться у часовому проміжку з моменту потрапляння в ЧП агресивних середовищ (інфекція, кров, жовч, сеча), й може тривати від декількох годин до доби, при цьому відмічається розвиток спочатку місцевих, а згодом і загальних запальних ознак [14]. Характеризується гіперемією, набряком, ексудацією, лейкоцитарною інфільтрацією, та, внаслідок пошкодження мезотелію очеревини, втратою її блиску, тьмяністю й шорсткістю. Основну роль в

елімінації мікроорганізмів із ЧП на цьому етапі відіграють ланки неспецифічного (макрофаги і лейкоцити) імунітету, які можуть фагоцитувати до 80% бактерій.[14] Допоміжним механізмом при цьому виступає система діафрагмального лімфодренажу. Мікроворсини на апікальній поверхні мезотелію очеревини помітно збільшують її площу поверхні та сприяють швидкому всмоктуванню контамінованої бактеріями рідини з ЧП в лімфатичні судини, порталний та системний кровообіг[18]. Циркуляція перитонеальної рідини регулюється завдяки рухам діафрагми: міжклітинні пори на очеревинній поверхні діафрагми (в англomовній літературі згадуються як стомата) сполучаються з лімфатичними басейнами в діафрагмі. Лімфа протікає з цих діафрагмальних лімфатичних каналів через субплевральні лімфатичні судини спочатку до регіонарних лімфатичних вузлів, а згодом до грудної протоки. Розслаблення діафрагми під час вдиху відкриває стоматичні пори, й негативний внутрішньогрудний тиск присмоктує рідини й інші частинки, в тому числі бактерії, в так звані пори. Скорочення діафрагми під час видиху стимулює лімфатичний потік через середостінні лімфатичні канали в грудну протоку. Прийнято вважати, що так званий діафрагмальний насос забезпечує рух перитонеальної рідини в краніальному напрямку: від перитонеуму, через діафрагму, в грудні лімфатичні судини [18]. Цей процес варто брати до уваги, оскільки у деяких пацієнтів із генералізованими інфекціями ЧП він забезпечує швидку появу сепсису, а також у пацієнтів з перигепатитом при синдромі Фітца-Х'ю-Кертіса у хворих на гострий сальпінгіт[18,19,20,21].

Отже, перитонеум та ЧП реагують на інвазію інфекції в п'ять основних способів: швидка евакуація бактерій з ЧП через систему діафрагмального лімфатичного дренажу[25]; виділення перитонеальними макрофагами прозапальних медіаторів, котрі сприяють міграції лейкоцитів в ЧП із регіонарного мікроциркуляторного русла; дегрануляція тучних клітин (тканинних базофілів) очеревини, із вивільненням гістаміну та інших вазоактивних продуктів, що викликають місцеву вазодилатацію та екстравазацію

багатою білками рідини, яка містить протеїни системи комплементу та імуноглобуліни, в простір ЧП[25,28,53,55,61]; опсонізація мікроорганізмів білками перитонеальної рідини, разом із активацією каскаду комплементу, що сприяє опосередкованому нейтрофілами та макрофагами фагоцитозу бактерій та їх руйнування[25,28,34,38,46]; вресітї рещт, поглинання бактерій в фібриновій матриці та подальше обмеження генералізованого поширення інфекції, зокрема сприяння утворення абсцесу[16,18,20,21].

Ступінь системної запальної відповіді з подальшою травматизацією тканин є пропорційним до ступеню первинного пошкодження, та являється незалежним провісником ПОН й подальшої смертності [28,33]. Нещодавні дослідження дозволили зрозуміти механізми, за допомогою яких запускається імунна реакція у даному випадку, зокрема утворення ендогенних молекул як наслідок пошкодження тканин, або клітинного стресу [28,33]. Одними із таких речовин є так звані Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP, пошкодження-асоційовані молекулярні структури), які взаємодіють зі специфічними клітинними рецепторами, розташовані як на поверхні, так і внутрішньоклітинно, та являють собою імунологічно активні, структурно різноманітні ендогенні молекули [28,34]. Щойно виділившись, вони стимулюють клітини неспецифічного імунітету, рекрутують й активують антигенпрезентуючі клітини [28,35]. Важливими представниками цієї групи молекул є high-mobility group B1 (HMGB1) протеїни. Вони являють собою негістонові хромосомні білки, які беруть участь у різних ядерних процесах, включаючи репарацію та транскрипцію ДНК. Внаслідок запальних змін, HMGB1 потрапляє у цитозоль, пасивно виділяється із пошкоджених або некротичних клітин, й швидко (протягом перших 30 хвилин) потрапляє в системний кровотік. Також, він активно виділяється імунокомпетентними клітинами, стимульованими бактеріального походження ліпопротеїнами (наприклад ендотоксин) або запальними цитокінами (наприклад TNF- α) [28,35,36]. Потрапивши в простір поза межами клітини, HMGB1 взаємодіють із Толл-подібними рецепторами (Toll-like receptors

TLR2, TLR4, TLR9), рецепторами глюкозилювання кінцевих продуктів (RAGE), CD24, та іншими [28]. Активація TLR рецепторів HMGB1 протеїнами відбувається в клітинах мієлоїдного ряду у кістковому мозку, в той час як збудження RAGE вважається ціллю HMGB1 на поверхні ендотеліальних клітин [28]. Різноманітні прозапальні біологічні реакції включають в себе: вивільнення цитокінів і хемокінів з макрофагів/моноцитів та дендритних клітин; активацію нейтрофілів та хемотаксис; зміни в епітеліальній бар'єрній функції, зокрема, посилення проникності; та підвищення прокоагулянтної активності на поверхні мембран тромбоцитів [28,37]. Крім того, HMGB1 протеїн зв'язується із TLR4, запускаючи при цьому вивільнення прозапальних цитокінів, як опосередковують «хворобливий стан» [28,38]. Біологічні функції HMGB1 регулюються його окисно-відновним станом [28]. До прикладу, для HMGB1 необхідний тіол при C106 аби сприяти вивільненню макрофагами TNF, у той час як дисульфідний зв'язок між C23 і C45 надає прозапальні властивості [28,38]. За умови коли всі три цистеїни, в його складі, знаходяться у тіоловому (відновленому) стані, HMGB1 втрачає свої DAMP функції, але набуває хемотактичної здатності [28,39]. Важливо також зазначити, що такі зміни між окисно-відновними станами продемонстрували та вказують на те, що динаміка окисно-відновного стану є важливим регулятором дії HMGB1 протеїнів [28,39]. Мітохондріальні білки та/або ДНК можуть також діяти як DAMP, викликаючи запальну реакцію до клітинного некрозу та стресу [28,40]. Зокрема, мітохондріальна ДНК, що вивільняється з пошкоджених або дисфункціональних мітохондрій, й призводить як до індукції запалення, так і до активації стимулятора генного шляху інтерферону (STING) [28,40]. Чимало важливими в патогенезі є білки теплового шоку (HSP), які являють собою велике та різноманітне сімейство внутрішньоклітинних білків, які експресуються під час запалення та оксидативного стресу, або після пошкодження тканин [28,41]. HSP функціонують як молекулярні шаперони для моніторингу та підтримки нормального згортання білків [28,42]. Вони виконують це завдання шляхом сприяння повторному згортанню білків, націлюванню на неправильно згорнуті,

деградовані білки, або секвестрування частково згорнутих білків для переміщення до відповідних відділів мембрани [28]. HSP також здатні зв'язувати чужорідні білки й таким чином функціонують як внутрішньоклітинні шаперони для лігандів, таких як бактеріальні ДНК та ендотоксини [28,41,42]. Вважається, що HSP захищають клітини від впливу стресу, та, коли вивільняється пошкодженими клітинами, сигналізують імунній системі про тканинну деструкцію, при цьому активуючи вроджений і набутий імунітет [43]. HSP вивільняються з інтактних клітин через некласичний секреторний шлях, через «секреторні лізосоми», а також екзосомний шлях [28,44].

Останні дослідження були спрямовані на роль білків позаклітинного матриксу (ECM), у TLR-опосередкованій запальній відповіді [28]. Ці молекули, які секвеструються в нормальних умовах, може вивільнятися в розчинній формі з протеолітичним розпадом ECM [45]. Протеоглікани, глікозаміноглікани та всі глікопротеїни, такі як фібронектин, вважаються ключовими гравцями у взаємодії між DANP та TLR [28,45]. Протеоглікани, зокрема, також було показано, що активують внутрішньоклітинні інфламасоми (білкові олігомерні комплекси, які запускають процес неактивного про-IL1 β в біологічно активний, який вивільняється з клітини і одним із медіаторів запалення [44]), які викликають стерильне запалення [28]. Дані молекули, які складаються з білкового ядра з одним або кількома ковалентно приєднаних ланцюгів глікозаміногліканів, які можуть бути пов'язані з мембраною, секретуватися, або протеолітично розщеплюватися від'єднуватися від поверхні клітини [28]. Біглікан є одним з перших протеогліканів описаним як TLR ліганд [45]. Він складається із білкового ядра, що містить багаті лейцинами повторювані ділянки, з двома бічними ланцюгами глікозаміногліканів, хондроїтинсульфат або дерматансульфат) [28,45]. В той час як біглікан зазвичай існує у зв'язаній матриксом формі, при пошкодженні тканин він виділяється із попозаклітинного матриксу у розчинній формі, де він взаємодіє з TLR2 або TLR4, генеруючи негайну запальну відповідь [28,45].

Після лігування з рецептором, внутрішньоклітинна сигналізація модулює транскрипцію та посттрансляційну модифікацію білків, які є необхідними для захисту макроорганізму шляхом координації синтезу і вивільнення цитокінів та хемокинів для ініціації або пригнічення запальної відповіді [28,46]. До класу таких рецепторів відносять Toll-подібні рецептори, кальцій залежні лектинові рецептори, RAGE, та інші [28,46,47]. Толл-подібні рецептори являють собою еволюційно збережені трансмембранні білки типу 1, які вперше ідентифікували в дрозофіли, де мутація в Толл гені призвела ідентифікації його як ключового компонента імунного захисту від грибкової інфекції [28,47]. Наразі у людини знайдено понад 10 представників родини TLR з різними лігандами, які включають ліпідні, вуглеводні, пептидні та нуклеїнові компоненти різних патогенів [28,47,48]. TLR експресуються як імунними так і неімунними клітинами. Спочатку, їх експресія вважалася ізольованою тільки антигенпрезентуючими клітинами, таким як макрофаги та дендритні клітини, однак мРНК для родини TLR також були виявлені в більшості клітин мієлоїдного ряду, в тому числі і в NK-клітинах [28,46,47,48]. Крім того, активація Т-клітин збільшує їхню експресію TLR та індукує їх клональне розширення та виживання. Безпосереднє залучення TLR в Т-регуляторах сприяє їх розширенню, та перепрограмує їх, для диференціювання їх у Т-помічника, що, у свою чергу, надає допомогу ефektorним клітинам. Окрім того, В-клітини експресують окрему підгрупу сімейства TLR, які визначають їх здатність реагувати на DAMP речовини; однак значення обмеженої експресії TLR у цих клітинах ще не до кінця зрозуміле [28,47,48]. Внутрішньоклітинна доменна структура TLR характеризується гомологічним Toll/IL-1R (TIR) доменом [28,49]. Зв'язування ліганду з рецептором призводить до утворення димеру рецептора, гомодимера (напр. TLR4/TLR4) або гетеродимера (напр. TLR2/TLR1), що рекрутує певну кількість адаптивних протеїнів до доменів TIR через TIR/TIR взаємодію [49]. За одним винятком (TLR3), універсальним адаптером, білком центрального сигнального комплексу TLR є мієлоїдний фактор диференціації 88 (MyD88), що відноситься до підтипу родини рецепторів інтерлейкіну-1. MyD88 рекрутує

другий адаптер, що містить TIR, MyD88 адаптер-подібний білок (MyD88 adaptor-like protein або Mal), в контексті сигналізації TLR4/TLR2, служить містком між My88 і активованим TLR, щоб ініціювати передачу сигналу [28,50]. Для своєї активації він вимагає відщеплення кінцевої карбоксильної групи, що ініціюється каспазою-1, тобто ключовим ефектором інфламмасом, й свідчить про важливу синергію між TLR та інфламмасомою, яка може потенціювати TLR-опосередковану передачу сигналів [28,50]. Лігування рецептора, димеризація та рекрутинг комплексу My88 призводять до активації числа цитоплазматичних білків кіназ, включаючи ІЛ-1 рецептор асоційовані кінази, в результаті чого відбувається інтеракція з TNF рецептор-асоційованим фактором 6, Е3 убіквітинлігазою, що формує комплекс з двома іншими білками, які разом активують комплекс, який згодом фосфорилує ІкВ-кіназу та MAP-кіназу (протеїнкіназа, що активується мітогенами)[28]. Зрештою, фосфорилування ІкВ призводить до його розпаду, що звільняє NF-кВ, й дозволяє його транслокацію до ядра та транскрипцію NF-кВ цільових генів [28,51,52]. В той час, активація MAP-кінази є вкрай важливою для активації транскрипційного фактора білка-1, і, таким чином вироблення запальних цитокінів [28,50,51]. Інаціація транскрипції шляхом активації TLR призводить до посилення регуляції великої когорти цільових генів, включають інтерферони α та β (IFN α/β), синтаза окисду азоту 2, та TNF, які відіграють вирішальну роль в індукції вроджених імунних реакцій [28,50,52]. Беручи до уваги важливість запуску каскаду реакцій вродженого імунітету через TLR для підтримки імунного гомеостазу, не дивно, що процес регулюється багатоступенево, посттранскрипційно через убіквітинування, фосфорилування, а також через дію мікроРНК, що впливає на стабільність матричної РНК, та локалізацію TLR та їх сигнальних комплексів всередині клітини [25,28,50,51,52].

Реалізація вродженої та набутої імунної відповіді неможлива без особливого класу білкових сигнальних сполук – цитокінів[28,97]. Вони опосередковують широку послідовність клітинних реакцій, включаючи клітинну

міграцію, реплікацію ДНК, клітинний поділ, та проліферацію імуніцитів [28]. Функціонуючи локально в місці пошкодження та інфекції, вони є посередниками знищення мікроорганізмів, а також сприяють періоду реконвалесценції [28,97]. Проте надмірна прозапальна відповідь цитокінів на запальні стимули може призвести до гемодинамічної нестабільності (тобто септичного шоку), а також метаболічних порушень [28]. На противагу цьому вивільняються протизапальні цитокіни, які принаймні частково, мають протилежний вплив на прозапальний каскад, та можуть також призводити до дисфункції імуніцитів та імуносупресії макроорганізму [28]. Фактор некрозу пухлин- α є потужним медіатором запалення, котрий швидко мобілізується як реакція на клітинний стрес, такий як пошкодження та інфекція [28,62]. В основному, він синтезується імунними клітинами, такими як макрофаги, дендритні клітини та Т-лімфоцити, генерований у формі попередника, який експресується у вигляді тримера на поверхні активованої клітини [62]. Внаслідок обробки металопротеїназою, TNF- α перетворюючим ферментом, утворюються менша, розчинна форма TNF, яка опосередковує його біологічну активність через рецептори до TNF 1 та 2 типу [28,62]. Трансмембранний TNF- α також взаємодіє з TNFR-1 та -2, проте його біологічна дія більше реалізується через TNFR-2 [28]. Хоча два рецептори мають спільну гомологію в їхніх ліганд-зв'язувальних ділянках, все ж існують чіткі відмінності регуляції їх біологічної активності [28]. TNFR-1 експресується різними клітинами, проте зазвичай він секвеструється у Гольджі, а після відповідної сигналізації, мобілізується на поверхню клітини, де він сенсibiliзує їх до власне TNF, або відщеплюється від поверхні й таким чином переходячи у стан розчинного рецептора, який буде мати властивість, вже навпаки, до нейтралізації TNF у екстрацелюлярному просторі [63]. У свою чергу, експресія TNFR-2 обмежується в основному імунними клітинами, де він локалізується в плазматичній мембрані [25,28,63]. Обидва рецептори здатні зв'язуватися з внутрішньоклітинними адаптерними білками, які призводять до активації комплексу сигнальних процесів та опосередковують ефекти TNF [28,62,63,64]. Хоча період напіврозпаду циркулюючого, розчинного TNF є досить коротким,

він діє майже на кожен диференційований тип клітин, включаючи широкий діапазон важливих клітинних реакцій [28]. Зокрема, TNF викликає багато метаболічних та імуномодуючих властивостей, таких як посилення катаболічних процесів, збільшення резистентності до інсуліну, перерозподіл амінокислот, на користь печінкової циркуляції, з подальшим використанням їх як паливних субстратів [28]. TNF також виступає медіатором активації коагуляції, клітинної міграції, макрофагального фагоцитозу, та посилює експресію молекул адгезії, прастагландин E₂, тромбоцит-активуючий фактор, глюкокортикостероїди та ейкозаноїди [25,28]. TNF-α підвищує проникність ендотеліальних клітин та активує макрофагальні клітини, NK-клітини та лімфоцити для індукування секреції різних цитокінів [26,28]. Незважаючи на те, що TNF відіграє значну роль у індукції запалення, дослідники конфліктують стосовно кореляції концентрації TNF та розвитку СПОН [25,28,].

Чимало дослідників підтверджують значну роль й інших цитокінів у розвитку ГП. Сімейство ІЛ-1, що беззаперечно входить у цю когорту, налічує 11 представників, найкраще вивченими з яких є ІЛ-1α, ІЛ-1β та антагоніст ІЛ-1 рецептора, але в цю групу входять ІЛ-18, ІЛ-33, ІЛ-36, ІЛ- 38, тощо [28,64]. ІЛ-1α та ІЛ-1β, які кодуються двома різними ІЛ-1 генами, мають подібні біологічні функції, незважаючи на обмежену гомологію послідовності, та використовують той самий поверхневий клітинний рецептор, котрий має назву ІЛ-1рецептор 1 типу, який експресується чи не у всіх типах клітин [28,64]. Після взаємодії за своїм рецептором, ІЛ-1 ініціює сигналювання, що призводить до синтезу та вивільнення різноманітних медіаторів запалення [28,64]. Представники родини ІЛ-1 експресуються у вигляді проформ, які згодом дозрівають шляхо ферментативного розчеплення [28,64]. Попередник ІЛ-1α постійно (конститутивно) експресується та зберігається в різноманітних клітинах людського організму, включаючи епітелій та ендотелій, проте його експресія стає інтенсивнішою у відповідь на прозапальну дію [28,64]. Як попередник так і зрілі форми ІЛ-α, мають майже ідентичну біологічну активність, яка полягає у

їх здатності ініціювати вивільнення ІЛ-6 та TNF [65]. При відповідних сигналах ІЛ-1 α має здатність переміщуватися як до клітинної мембрани, де він впливає на сусідні клітини через ІЛ-1R, так і до ядра, таким чином стимулюючи транскрипцію генів [65]. ПроІЛ-1 α також може пасивно виділятися з пошкоджених клітин, таким чином вважається, що він, як і його зріла форма може функціонувати як DAMP молекули, що в подальшому сприяє синтезові медіаторів запалення, таких як хемокіни та ейкозаноїди, котрі в подальшому рекрутують нейтрофіли до вогнища, полегшують їх вихід із судинної стінки та сприяють їх активації [28,65]. Також, деякі дослідники стверджують, що наявність ІЛ-1 α значно продовжує тривалість життя нейтрофілів [28,65,66]. ІЛ-1 β є багатофункціональним прозапальним цитокіном, експресія та синтез якого суворо регулюється та обмежується активованими клітинами, такими як моноцити, тканинні макрофаги та дендритні клітини [65]. На відміну від ІЛ-1 α , ІЛ-1 β синтезується у вигляді неактивного попередника, про-ІЛ-1 β 31кДа, який обробляється інфламмасомою у відповідь на різні стимули, включаючи інші цитокіни та чужорідні патогени, через рецептори розпізнавання молекул таких як TLR4 та ROS [28,66]. Внаслідок чого вивільняється зрілий ІЛ-1 β з клітини через нетрадиційний секреторний шлях [66]. ІЛ-1 β має спектр прозапальних ефектів, котрі значною мірою подібні до ефектів, індукованих TNF, варто зазначити, що ін'єкція лише одного ІЛ-1 β є достатньою, аби викликати потужну гостру запальну реакцію [28,66]. Вважається, що саме ІЛ-1 β є ключовим індуктором у патогенезі ГП [3,5,64,65,66]. Про ІЛ-1 β розщеплюється прозапальною протеазою – каспазою-1 [67]. Активація каспази-1 відбувається шляхом залучення до мультибілкового комплексу, згадуваною раніше, інфламмасомою, яка містить молекулярний каркас, що складається з адапторних молекул, цитозольного рецептора розпізнавання молекул, та прокаспази-1 [68,69]. Найкраще охарактеризована інфламмасома NLRP3 (NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing protein 3) [69]. NLRP3 має трьохсторонню структуру, DAMP-чутливим С-кінцевим лейциновим повтором, центральним нуклеотидзв'язуючим доменом, та N-кінцевим піриновим доменом [69]. Даний

домен залучає адаптерну молекулу, асоційовану з апоптозом, що містить домен рекрутування каспази [68,69]. Таким чином, прокаспаза-1 взаємодіє із доменом рекруції каспази, що в свою чергу призводить до її активації та подальших впливів на попередник ІЛ-1 β , в результаті яких, з боку С-кінця молекули відбувається відщеплення зрілого секреторного поліпептиду [68,69]. Після процесингу, ініційованим каспазою-1, проІЛ-1 β перетворюється на свою зрілу форму та екскретується клітиною [68,69]. Ендплазматичний ретикулум та апарат Гольджі разом утворюють ендомембранну систему, відповідальну за транспорт переважної більшості білків, у тому числі й ІЛ-1 β , у позаклітинний простір та спеціалізовані компартменти [70]. Цей механізм транспорту білка вважається «типовим», порівняно з секрецією деяких білків, які використовують альтернативні шляхи виходу із клітини [71]. Проте останні дослідження продемонстрували, що ІЛ-1 β використовує неконвенційний тип транспорту, такий як автофагію [74], виділення мікровезикул із плазматичної мембрани [73], а також формування цитозольовмісних екзосом [72]. Наслідком активації каспази-1 у макрофагах після інфікування NLRC4-активуючими патогенними бактерій (NLRC4 – білок, що містить домен рекрутингу каспаз [75]) є швидка, каспаз-1-залежна загибель клітини, піроптоз, що являє собою прозапальну загибель клітини, яка змушує інфікований макрофаг самознищуватися, тим самим вивільняти прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1 β та інший субстрат каспази-1 ІЛ-18 [75], а каспаз-1-залежне утворення пор у плазматичній мембрані (діаметр яких сягає 1,1-2,4 нм) викликає розсіювання іонних градієнтів та осмотичний лізис клітини [78]. Осмотичний лізис може бути інгібований наявністю гліцину, проте утворення пор, та вивільнення ІЛ-1 β при цьому не припиняється [26,78]. Однак загибель клітини, пов'язана з вивільненням ІЛ-1 β , залежить не тільки від NLRC4-активуючих патогенами рецепторів [78]. Понад 20 років тому було зафіксовано, що стимуляція ЛПС-праймованих перитонеальних макрофагів алоспецифічними цитотоксичним Т-лімфоцитами або АТФ, індукує загибель клітини, на додаток до стимуляції процесингу та вивільнення ІЛ-1 β , що супроводжується виділенням лактатдегідрогенази [26,78].

Важливою ланкою в патогенезі не тільки ГП, а й інших хірургічних захворюваннях запального генезу, є розчинні молекули, котрі мають властивість розпізнавати чужорідні субстанції, й їхня дія обумовлена активацією комплементу, аглютинацією, нейтралізацією та опсонізацією [25,28,65]. Найбільш вивченими речовинами цієї групи є так звані пентраксини [25,28,73]. Вони можуть бути синтезовані в місцях пошкодження або запалення макрофагами та дендритними клітинами, в той час як нейтрофіли зберігають їх, та за потреби мають властивість швидко їх вивільняти опісля активації [25,28]. Крім того епітеліальні клітини, зокрема печінка, служать джерелом для системного масового вивільнення [25,26,28,54]. До групи цих речовин відносяться С-реактивний білок, а також сироватковий амілоїдний білок, й, за нормальних умов, їх рівень плазмі досить низький ($\leq 3 \text{ мг/л}$) [26,28]. С-реактивний білок, вважається частиною білкової гострофазової реакції у людини, та синтезується печінкою у відповідь на ІЛ-6, збільшуючи його сироватковий рівень більше ніж у 1000 разів [25,28,54]. По цій причині він вивчався як маркер прозапальної відповіді у багатьох клінічних ситуаціях, включаючи ГП, апендицит, васкуліт, виразковий коліт, тощо [25,28,54]. Пентраксини вважаються стародавніми імунними молекулами, які мають схожі імунні властивості з антитілами: вони мають властивість зв'язувати бактеріальні полісахариди, компоненти екстрацелюлярного матриксу, апоптозні клітини та ядерні матеріали, містять Fc γ (рецептори, що з'єднуються з антитілами, які прикріплені до інфікованих клітин, або до інвазивних патогенів [53]), а також беруть участь у активації та регуляції системи комплементу, й можуть служити ланкою між імунними клітинами та системою комплементу [25,28,54]. Деяких дослідники стверджують, що існують вагомі дані стосовно ролі пентраксину-3 у розвитку «стерильної» запальної відповіді, чия концентрація різко зростає при різних запальних процесах, та особливо при сепсисі [25,28,55].

Вже з перших хвилин запалення у нейрогуморальних місцевих та системних реакціях беруть участь медіатори запалення (оксид азоту NO,

інтерлейкіни, ендотелін, фактор активації тромбоцитів та інші), а також біологічно активні кініни (брадикінін, ангіотензин) та біогенні аміни (катехоламіни, серотонін, гістамін тощо) [16,17,25]. Запускається цитокіновий каскад, механізми імунного захисту, які з'являються в периферичній крові – синтезовані плазмочитами IgM, підвищення функціональної активності нейтрофілів[16,22,25]. Внаслідок інтоксикаційного синдрому, спричиненого продуктами порушеного метаболізму, із розвитком блювання порушується водно-електролітний баланс, із організму, разом із блювотними масами, втрачаються йони H^+ та Cl^- , калій (розвиток гіпокаліємії), виникають розлади кислотно-основного стану[20,21,25]. Деякі автори виокремлюють нульову стадію розвитку ГП, при якій наявний прихований або транзиторний ендотоксикоз, та саме від стану детоксикаційних систем макроорганізму залежить результат боротьби організму з інфекцією й інтоксикацією в першій фазі перебігу перитоніту, наголошуючи на реверсивності патологічних змін на цьому етапі [14,17,20,21].

Швидкість міграції лейкоцитів також визначає результат боротьби з інфекцією, й подальший розвиток (або його відсутність) та перебіг запальних захворювань, у тому числі ГП[17,20,25,36]. Одна клітина лейкоциту, в залежності від його фагоцитарної активності, а також кількості і вірулентності власне мікроорганізмів, поглинає понад 50 мікробних тіл, і, вже через декілька хвилин від початку потрапляння їх у ЧП, утворюють навколо джерела інфекції лейкоцитарний (перший) бар'єр[17,20,25,26]. Внаслідок вищеописаних процесів, у цьому місці з'являється клейкий ексудат, бактерицидна дія якого оцінюється в 5% від усього числа мікробних тіл[17,20,21,25]. Характер ексудату спочатку безфібриновий, яскраво-жовтого кольору – розвивається серозний місцевий перитоніт. Внаслідок активної продукції фібрину, вогнище запалення відмежовується фібриновими плівками, згодом формується грануляційний вал (другий бар'єр)[25,26,37]. Протягом наступних двох годин відбувається адгезія очеревини із дотичними петлями кишок, елементами великого чепця, й через 18-

22 години навколо запального вогнища формується третій, найнадійніший бар'єр – пухкий інфільтрат[14,25]. За достатньої реактивності макроорганізму розвивається відмежований перитоніт, але при зниженні опірності організму, його захисних сил, ексудат, в тому числі патогенна мікрофлора, поширюється по всій ЧП, з чого можна зробити висновок, що механізм локалізації вогнища при ГП є необхідним еволюційним захистом, з участю різних компонентів і структур людського організму, від поширення, й подальшого розвитку ускладнень[1,5,7,9,11,25]. За умов невчасного або неефективного лікування, неспроможності імунної системи організму або великої агресивності збудників, перитоніт проявляється вже не лише місцевою реакцією, а ще й синдромом системної запальної відповіді – настає розвиток другої (токсичної, субкомпенсованої) фази ГП [16,20,21,25]. Статистично, у цей період у хірургічний стаціонар госпіталізуються 60-70% [16,19,20,25] хворих, при цьому в більшості з них організм вже не може відмежувати й локалізувати запальний процес, й відбувається навпаки, стрімке, блискавичне його поширення по ЧП[16,17,20,22,24]. Вже через 16 годин від початку захворювання, внаслідок стрімкого розмноження мікроорганізмів й подальшої міграції лейкоцитів у вогнище, перитонеальний ексудат(ПЕ) стає серозно-гнійним, згодом – гнійним, а при перфорації кишки, особливо товстої, ексудат набуває гнильного характеру [21,23]. Внаслідок великої кількості мікробних тіл та ендотоксинів, ПЕ стає надзвичайно токсичним, із розпадом лейкоцитів виділяються протеолітичні ферменти (катепсини), схожі за своєю активністю на пепсин, трипсин та хімотрипсин, у зв'язку з їхньою дією, посилюється запальний процес, та інтоксикація[25]. Порушення ферментного гомеостазу між протеолітичними ферментами та антитрипсиновою системою (виснаження інгібіторного потенціалу) призводить до неконтрольованого протеолізу [20,23,25]. Знижується фагоцитарна активність лейкоцитів, моноцитів, загальна бактерицидна активність сироватки крові, рівень білка, а/г (альбумін/глобулін) коефіцієнт, активність фосфатаз [20,21,23,25]. Існує пряма кореляція між фазою тяжкості перитоніту, підвищеною активністю прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-8,

TNF-а) та ступенем пригнічення імунітету[25]. Зменшується концентрація Т-лімфоцитів, поступово розвивається вторинна імунологічна недостатність[25]. Підвищена резорбтивна здатність очеревини виступає основним чинником швидкого виникнення токсемії та бактеріємії[14,20], транслокація бактерій та токсинів до 12 годин спочатку у мезентеріальні лімфатичні вузли, у грудну лімфатичну протоку, а далі у системний кровотік; після 12 годин – у ворітну вену, печінку, й згодом у системний кровотік[14,22,23,25]. Варто зазначити, що всмоктування за рахунок парієтальної очеревини призводить до транслокації у лімфатичну систему, в той час як із вісцеральної – у портальну систему[22,23,25]. При першому варіанті із лімфою токсини потрапляють грудною протокою у верхню порожнисту вену, а звідти – у легені, саме із цієї причини при ГП виникає загроза дистрес-синдрому легень[25].

Токсемія, розлади метаболізму, гіпокаліємія, гіпоксичне порушення кровообігу та лімфоциркуляції у нервово-м'язовому апараті стінки кишечника, призводять до парезу, й, в подальшому, парезу тонкої кишки[16,17,20,22,25]. У кишечнику внаслідок паралітичної непрохідності, відбувається секвестрація великої кількості рідини, при чому реабсорбція різко знижується, порушується водно-електролітний баланс, через втрату рідини, яка за даними деяких авторів становить 5-7л [25], організм зневоднюється, різко знижується ОЦК, розвивається гіповолемія. У цій фазі спостерігаються грубі зміни білкового обміну, а саме гіпопротеїнемія, зменшення концентрації альбумінів із підвищенням глобулінів (а/г коефіцієнт), коефіцієнт де Рітиса становить менше від одиниці, що свідчить про серйозні функціональні зміни печінки. Через пригнічення протизгортальної системи прогресують гіперкоагуляція, агрегація, тромбоутворення з розвитком ДВЗ-синдрому та коагулопатії[25]. Превалює катаболічний тип метаболізму[20,23,24,25]. Вміст кишкової трубки розкладається, продукований індол та інші гази роздувають петлі кишечника, що призводить до внутрішньокислової гіпертензії[14,16,20,22,24,25]. Виникає процес ретроградної колонізації тонкої кишки патогенною, зокрема анаеробною,

мікрофлорою товстої кишки, що призводить до декомпенсованого дисбактеріозу[5,14,16,20,25]. Перерозтягнута ішемізована стінка кишки, зокрема слизова оболонка, втрачає свою бар'єрну функцію, розпочинається та прогресує транслокація токсинів та полімікробного середовища, переважно ентеробактерій, із яких 1/3 становить кишкова паличка[1,5,16,22,25], що призводить до розвитку бактеріально-ендотоксичного шоку[1,2,5,16,25].

У разі невчасного та неефективного лікування розвивається третя, термінальна або фаза декомпенсації, перитонеального сепсису, токсико-септичного шоку та ПОН. В термінальну фазу госпіталізують 33,2% хворих [25]. Захисні сили організму виснажені, прогресує інтоксикація, виникають незворотні зміни в усіх життєво важливих органах[25]. Страждає функція нирок, як при токсико-інфекційній нефропатії, спостерігається знижений діурез, прогресуюча протеїнурія, циліндрурія, мікрогематурія, в крові значне підвищення рівня креатину, азоту та сечовини [25]. З боку печінки розвивається токсичний гепатит, знижуються білково-синтетична, антитоксична, пігментна функції з підвищенням рівня некон'югованого білірубіну, 1 3-5 разів зростає рівень АЛТ та АСТ[25]. Разом з тим прогресують мікардіодистрофія, серцева недостатність [16,19,25]. Унаслідок впливу токсинів та продуктів розпаду, ендотеліальні клітини альвеол та пневмоцити першого порядку вражені, їхня проникність значно збільшується, що призводить до просочування рідини та макромолекул [26]. Едематозна рідина містить у собі білки та значну кількість прозапальних цитокінів, лейкотрієнів, які призводять до рекруції лейкоцитів (особливо нейтрофілів), в пульмональний інтерстицій та альвеоли, при цьому конденсовані плазмові протеїни агрегують із залишками клітинного розпаду та дисфункціональним сурфактантом, формуються бляшки на гіаліновій мембрані, погіршуючи дифузію газів. Колапс великих легеневих секцій призводить до відкриття інтрапульмонарних шунтів, розвиток гіпоксемії, почастищення частоти дихальних рухів із розвитком задишки [26]. Патофізіологічні зміни в альвеолярних просторах посилюються мікросудинною оклюзією, в результаті

призводять до зниження легеневого артеріального кровотоку (за даними деяких авторів до 60% [25]) до вентиляваної частини легень, таким чином збільшується об'єм мертвого простору[26]. Сатурація артеріальної крові у таких пацієнтів може становити менше 70% (при нормі більше 90%), в той час як венозної – менше 40% (при нормі більше 60%), нарастають явища ацидозу, виникає ускладнення – респіраторний дистрес-синдром дорослих (в літературі часто згадується як синдром шокової легені) із тяжкою гострою дихальною недостатністю [26]. Значно порушуються всі види обміну: водного, електролітного, білкового, жирового, вуглеводного, прогресує розвиток білкового голодування, клітинна дегідратація, гіпонатріємія, гіпокаліємія з розвитком гіпокаліємічного синдрому (адинамія, гіпотензія, брадикардія, порушення скоротливої здатності міокарда, ШКТ) [25].

Про різке пригнічення імунітету свідчить суттєво знижена концентрація гама-глобулінів, при цьому у більшості реакцій беруть участь прозапальні (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12), та протизапальні (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13) цитокіни, TNF альфа та ін. [25]. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α , або фактор некрозу пухлин альфа) є одним із перших цитокінів, який виділяється моноцитами, макрофагами, а також Т-клітинами у відповідь на шкідливі подразники [28]. Рівень TNF- α досягає піку протягом 90 хвилин після стимуляції та повертається до початкового рівня вже через 4 год [28]. Індукція токсинами або бактеріями TNF- α призводить до шоку та гіперперфузії, що найчастіше спостерігається при розвитку такого ускладнення ГП як септичний шок. Після вивільнення, він викликає периферичну вазодилатацію, призводить до вивільнення інших цитокінів, індукує прокоагулянтну активність, й стимулює широкий спектр метаболічних змін у клітинах, зокрема сприяє розпаду м'язових білків із розвитком кахексії [28]. ІЛ-1 має дії подібні до TNF- α , хоч має дуже короткий період напіврозпаду (6 хвилин) й в основному діє в паракринний спосіб модуляції місцевих реакцій [25,28]. Системно, інтерлейкін-1 викликає гарячкову реакцію на будь-який вид клітинного пошкодження, шляхом активації простагландинів у задньому

гіпоталамусі, а також, за рахунок стимулювання центру насичення (вентромедіальні ядра гіпоталамуса), викликає анорексію [28]. Не менш важливим впливом у патогенезі ГП стає його здатність до посилення продукції АКТГ передньою часткою гіпофіза, глюкокортикоїдів та β -ендорфінів [28]. У поєднанні з TNF- α , ІЛ-1 стимулює вивільнення інших цитокінів, таких як ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, гранулоцитомакрофагальний колонієстимулюючий фактор та інтерферон- γ [28]. ІЛ-2 продукується активованими Т-клітинами, й активує інші субпопуляції лімфоцитів, та натуральні кілери (неспецифічна ланка). Деякі дослідники стверджують, що підвищена кількість ІЛ-2 сприяє значному шокоіндукованому пошкодженню тканин, інші демонстрували, що депресія продукції ІЛ-2 асоціюється і, можливо сприяє зниженню імунної функції після кровотечі, що може збільшити сприйнятливості пацієнтів до розвитку септичного шоку [28,29,30]. В свою чергу, підвищений рівень ІЛ-6 корелює із смертністю пацієнтів при розвитку череди ускладнень, в тому числі, і при шоківих станах [28]. ІЛ-6 та вищезгаданий ІЛ-1 є медіаторами гострофазової реакції печінки на ушкодження, з наступним посиленням експресії та активності комплементу, С-реактивного білка, фібриногену, гаптоглобіну, амілоїду А, α -антитрипсину, та сприяють активації нейтрофілів [28]. ІЛ-10 відносять до протизапальних цитокінів, здатним до імуносупресивних властивостей шляхом, який також синтезується Т-клітинами, моноцитами, та макрофагами [28]. Його інгібіторні властивості на синтез прозапальних цитокінів, продукцію фагоцитами супероксидного радикалу O_2^- , експресію молекули адгезії та активацію лімфоцитів [28,31,32].

Важливу роль у патогенезі запального процесу відіграє протеолітична система [5,28]. Врівноважена взаємодія протеаз та антипротеолітичних механізмів забезпечує адекватну регуляцію гемостазу, кровообігу, тощо, а протеолітична модифікація є важливим складником імунних реакцій та процесів регенерації [5,28]. Проте посилена активність протеаз може спричинити як порушення вищезгаданих процесів, так і безпосереднє пошкодження клітин та

тканин [5,28]. За даними деяких авторів, надлишкове активування протеолізу вважають одним з важливих чинників, котрий сприяє прогресування ГП [5,28].

Внаслідок безпосередньої участі чинників фібринолітичного каскаду в ролі індукторів, медіаторів, та регуляторів запального процесу на всіх його етапах, їм відводиться суттєва увага та значення у патогенезі ГП, а також у розвитку ускладнення – ДВЗ-синдрому, зокрема внаслідок надлишкової фібринолітичної активності, водночас посилене руйнування фібрину внаслідок впливу плазміну, порушує процеси відмежування запального вогнища в реактивній стадії ГП, тим самим сприяючи переходу у токсичну [5]. Зміни у фібринолізі (унаслідок підвищення активності інгібітора активатора плазміногену), а також утворення фібринових ексудатів відіграють важливу роль у патогенезі ГП [16,20,21]. Синтез фібринового есудату є важливою ланкою у захисті макроорганізму, проте велика кількість бактерій може бути секвестрована всередині фібринової матриці, що може уповільнювати системне поширення внутрішньоочеревинної інфекції, та може знизити ранню смертність від сепсису, але при цьому є невід’ємною частиною розвитку залишкової інфекції та утворення абсцесу [16,20,21]. По мірі дозрівання фібринової матриці, бактерії всередині неї захищені від захисних механізмів організму [16,20,21]. Те, чи фібрин зрештою призведе до стримування або сприяння стійкої інфекції, залежить ступінь перитонеального бактеріального забруднення [16,20,21]. У дослідженнях змішаного бактеріального перитоніту, яке проводилось на тваринах, вивчався вплив системного дефібриногену та абдомінальної фібринотерапії, було встановлено, що сильне забруднення очеревини призводило до важкого перитоніту, з подальшою ранньою смертю (< 48 годин) через переважне виникнення сепсису [16,20,21].

Отже, на теперішній час використовуються спеціальні розрахункові індекси, такі як APACHE (Acute physiology and chronic health evaluation), SOFA, MODS (Multiple organ dysfunction score) SIRIS, LODS, POSSUM (Portsmouth Physiological and operative severity score for the enumeration of mortality and

morbidity), BERNARD, Мангеймський індекс перитоніту, шкала SAPS (Simplified acute physiology score), котрі дають змогу визначити стадію ГП, та прогноз щодо життя пацієнта[22,83,84,85]. Найбільш вживаним є Мангеймський індекс перитоніту, шкала, розроблена М. М. Linder та ін. (1987), R. Fugger та ін. (1988) із міста Мангейм, що у Німеччині, котра є досить простою у використанні, складається з восьми пунктів, кожна відповідь оцінюється в балах [22,84]. При цьому існують такі ступені тяжкості перитоніту: перша ступінь – менш, ніж 20 балів (летальність 0 %); друга ступінь - 20 – 30 балів (летальність 29 %); третя ступінь – більш, ніж 30 балів (летальність 100 %)[22,83,84,85]. Ступінь ендогенної інтоксикації у хворих зростає у хворих на ГП зі зростанням величини індексу [22,83,85]. В свою чергу шкала APACHE враховує вік, оцінку фізіологічних показників, супутні захворювання, в той час як для оцінки сепсису та для динамічної оцінки СПОН використовується шкала SOFA, яка оцінює не тільки фізіологічні, а й клінічні, лабораторні, та біохімічні параметри[22,83,85]. SAPS заснована на динаміці змін МСМ плазми крові, але за розвитку інфекційно-токсичного шоку при ГП показник втрачає свою прогностичну цінність [83,84,85]. Оцінка SAPS II складається з 12 фізіологічних змінних і 3 змінних, пов'язаних з хворобою (вік, АТ, температура тіла, ЧСС, оцінка по шкалі Глазго, показники оксигенації крові, кислотно-основного балансу, ниркової функції)[22,55,56,83,84,85].

1.2 Роль окисно-відновних реакцій у перебігу гострого дифузного перитоніту

За останні десятиліття, вагомою часткою досліджень, спрямованих на прояснення розуміння патофізіології перебігу захворювань запального генезу, особливо при ГП, є регулятори запальних процесів, умов і механізмів їх синтезу, а також реалізація їх функцій[5]. Основну увагу дослідників та науковців сьогодення привернула окисно-відновна система, яка відноситься до основних чинників регуляції запалення[5]. Реактивні форми кисню та азоту, невеликі молекули, які мають високу реакційну здатність, завдяки присутності

неспарених електронів зовнішньої орбіти [28,56,57]. Вони можуть викликати пошкодження клітин, та вторгнення патогенів через окислення субстратів клітинних мембран, клітинних білків і ДНК [28,57]. Також було доведено, що активні форми кисню відіграють важливу роль у передачі сигналі, особливо в імунній системі [56,57]. Радикали кисню (супероксид-аніон, гідроксильний радикал, перекис водню) утворюються як побічний продукт метаболізму кисню [28]. Основними напрямками утворення активних форм кисню є окисні процеси, за участю мітохондріального ланцюга транспорту електронів, а також опосередковані НАДФН-оксидазами, великим класом ферментів, що продукують АФК [28]. Додаткові метаболічні ферменти, такі як ліпоксигенази, цитохром P-450 і b5, а також оксигенази виробляють їх як побічні продукти обміну [28,58]. Синтез АФК регулюється на кількох ключових етапах, та за допомогою складних механізмів, включаючи Ca^{2+} передачу сигналів, фосфорилування та активацію малого G протеїну, які впливають на залучення необхідних молекул для функції НАДН-оксидази і синтезу АФК в мітохондріях [28,58]. Клітини макроорганізму захищені від шкідливого впливу АФК через ряд механізмів, одним із найкращих описаних способів є через регуляцію та/або активацію ендогенних антиоксидантних систем, таких як супероксиддисмутаза, каталаза та глутаредоксини [28,58,59]. Піруваткіназа також забезпечує негативний зворотній зв'язок для синтезу АФК [59]. За нормальних фізіологічних умов продукція активних форм кисню ефективно збалансовується цими антиоксидантними механізмами [28,59]. Як наслідок, АФК можуть діяти як сигнальні молекули через їхню здатність модулювати залишки цистеїну шляхом окислення, й, таким чином, впливають на функціональність цільових білків (як наприклад HMGB1 описані вище) [28,59]. АФК також можуть сприяти транскрипційній активності як опосередковано, через їхній вплив на тривалість життя фактора транскрипції, так і безпосередньо, шляхом окиснення ДНК [28,58,59]. Роль АФК добре описана у фагоцитах, які використовують ці молекули для знищення патогенів [28,60]. Друга важлива роль АФК – регуляція інфламмасом, як згадувалося раніше, їх функція полягає в опосередкованій

активації каспаз, що призводить до синтезу та секреції зрілих цитокінів у макрофагах [60]. Збільшення внутрішньоклітинних АФК забезпечує збірку протеїнового комплексу [61]. АФК також беруть участь у адаптивному імунитеті, впливаючи на відповідь імунних клітин [57], змінюють стан окиснення тіолової групи на поверхні клітин, що, у свою чергу впливає на клітинну сигналізацію, внутрішньоклітинні АФК пригнічують транскрипцію ДНК [28]. Крім того, вони описуються як первинні джерела активації фосфатази в В- та Т-лімфоцитах, котрі можуть регулювати функцію ключових рецепторів та внутрішньоклітинних сигнальних молекул у цих клітинах, впливаючи на подальше фосфорилювання [28,58,59,60,61]. Проте велика кількість сполук АФК може не лише пригнічувати функції клітини, а й призводити до її загибелі [5,28,57,58,60,61]. Порушення рівноваги, а саме надмірне утворення АФК, та неможливість антиоксидантних систем нівелювати їх токсичну, руйнівну дію на клітини, вважаються деякими авторами одним із ключових змін перебігу запального процесу, особливо важливою ланкою патогенезу ГП [5,56,57,58,60,61]. Превалювання окисних реакцій зумовлює дестабілізацію всіх клітин та систем організму, в тому числі й тих, котрі беруть участь у підтриманні гомеостазу, в той час як накопичення продуктів обміну є одним із ключових моментів розвитку синдрому ендогенної інтоксикації [5,28,56,60]. Оксидативний стрес при абдомінальному сепсисі і перитоніті обумовлює надмірне утворення та накопичення супероксиду, який на додаток до запалення, призводить до безпосереднього структурного пошкодження судин, особливо периферичного глікокаліксу, збільшення їх проникності, та, відповідно, набряку тканин [79]. При сепсисі глікокалікс діє як мішень для медіаторів запалення та імунних клітин, а за рахунок того, що він представлений чи не в кожній клітині організму, пояснюється пошкодження тканин, яке спостерігається далеко від первинного вогнища запалення [79]. Відповідних уражень зазнає глікокалікс судин нирок, легень, головного мозку, тощо, при цьому його пошкодження може спричиняти ряд специфічних клінічних ефектів сепсису, включаючи гостре ураження нирок, респіраторний дистрес-синдром дорослих, а також дисфункцію печінки [79].

Проте в організмі людини існує потужний механізм, який запобігає розвитку неконтрольованих вільно-радикальних та перекисних реакцій в організмі, а саме антиоксидантна система [79,80]. Діє ця есенціальна система завдяки наявності антиоксидантів, сполук, в складі яких міститься рухливий атом водню, що не дуже міцно зв'язаний з вуглецем (C-H) або сіркою (S-H), й у результаті реакцій молекул цих речовин та вільних радикалів утворюються радикали вже антиоксидантів, які не є потужними окисниками та не можуть далі продовжувати перебіг вільнорадикальних реакцій окиснення, таким чином зупиняючи процес руйнівного окислення, а радикали молекул антиоксидантів виводяться з організму у вигляді кінцевих продуктів [80,81]. Умовно усі чинники реалізації антиоксидантної дії можна розділити на декілька груп [80,81]: ферменти антиоксидантної системи; макромолекулярні неферментні сполуки; низькомолекулярні неферментні сполуки (жиророзчинні та водорозчинні антиоксиданти) [80,81]. Перша група антиоксидантних речовин включає в себе глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу, каталазу та супероксиддисмутазу [80,81]. Глутатіонпероксидаза (ГПО, КФ 1.11.1.9.) – один із ключових ферментів антиоксидантної системи, функція якого є руйнування та інактивація перекису водню та гідроперекисів за допомогою глутатіону [80,81,82]. ГПО володіє широкою субстратною специфічністю відносно гідроперекисів, але є абсолютно специфічною до відновленого глутатіону, який у результаті реакції переходить у окиснену форму [82]. Фермент міститься практично у всіх тканинах, проте активність його є найбільшою в печінці, наднирникових залозах, кришталику, еритроцитах, підшлунковій залозі, та дещо нижчою в нирках [82]. Середні значення його характерні для серця легень, селезінки, головного мозку, в той час як низькі значення – для шлунково-кишкового тракту, м'язів, сім'яників, сполучної тканини [82]. ГПО клітин печінки складається із чотирьох субодиниць, кожна з яких містить атом селену в активному центрі [80,81,82]. У клітинах печінки ГПО міститься в цитозолі й матриксі мітохондрій, таким чином H_2O_2 , який утворюється при роботі пероксисомальних ферментів, видаляється каталазою, яка міститься в пероксисомах, в той час як H_2O_2 , який утворився в

мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі, руйнується переважно під дією ГПО [82]. ГПО має в 1000 разів більшу спорідненість до H_2O_2 порівняно із каталазою, тому її розглядають як фермент першого ряду в захисті клітини від невинно утвореного перекису водню [82]. Окрім того, ГПО здатна відновлювати гідроперекиси жирних кислот, перекиси білкового та нуклеїнового походження [82]. Глутатіонредуктаза (ГР; КФ 1.6.4.2.) – НАДФ-залежний фермент, що каталізує перетворення окисненої форми глутатіону у відновлену [82]. ГР наявна у всіх тканинах організму, проте найбільший її вміст у нирках печінці, серці й еритроцитах [80,81,82]. Супероксиддисмутаза (супероксид:супероксид-оксидоредуктаза, СОД, КФ 1.15.1.1.) – фермент класу металопротейнів, котрий каталізує реакцію дисмутації двох супероксидних радикалів, перетворюючи їх на менш токсичний пероксид водню та кисень [82]. Класифікують декілька ізоформ СОД, що відрізняються за наявністю кофакторів (металів – мідь, цинк, марганець, залізо) [82]. СОД, що містить магній, знаходиться у мітохондріях, мідьвмісна СОД – в цитозолі, цинквмісна – ендотелій [80,81]. Каталаза (КФ 1.11.1.6.; H_2O_2 : H_2O_2 -оксидоредуктаза) – останній фермент антиоксидантної системи, який каталізує реакцію розкладання перекису водню на воду та молекулярний кисень, що являє собою гемопротейн, простетичною групою якого є гем, що містить іон трьохвалентного заліза [82]. Молекула каталази складається з чотирьох ідентичних субодиниць, що мають молекулярну масу 60 кДа, та має, відповідно, чотири простетичні групи [82]. Ферипротопорфіринові групи гему щільно зв'язані із білковою частиною ферменту, апоферментом, і не відділяються від нього при діалізі [82]. Оптимальна рН для каталази є в межах значень 6,0-8,0 [82]. В клітинах організму, каталаза локалізується у пероксисомах, а її біологічна роль полягає у деградації перекису водню, що утворюється в клітинах, внаслідок дії деяких флавопротейнових оксидаз (ксантиноксидази, глюкозооксидази, моноамінооксидази, тощо), а також у забезпеченні клітинного захисту від руйнування її структур під дією перекису водню [82]. Друга група антиоксидантних речовин складає макромолекулярні неферментні сполуки, що

є білками, яка беруть участь у транспорті та зв'язуванні іонів металів зі змінною валентністю – заліза, міді, селену, кобальту (трансферин, феритин, церулоплазмін, гаптоглобін, транскобаламін) [80,81]. Яскравим представником цієї групи є церулоплазмін, який є білком крові, та універсальним позаклітинним гасником вільних радикалів [80,81]. Він має супероксиддисмутазну активність і, таким чином, надає протекцію ліпідам від окиснення [80,81]. Церулоплазмін грає ключову роль у патогенезі ГП, знешкоджуючи вільні радикали, котрі утворюються та вивільняються у кров макрофагами при фагоцитозі [80,81]. Опосередкована антиоксидантна дія цитохром-С пов'язана зі здатністю каталізувати окиснення супероксид-радикалів в молекулярний кисень, а сам гемвмісний білок є одноелектронним переносником, який вільно зв'язується з внутрішньою мембраною мітохондрій і є компонентом дихального ланцюга [79,80,81]. До третьої групи низькомолекулярних неферментних сполук АОС відносяться жиророзчинні, або «істинні» антиоксиданти (інактивують вільні радикали), та водорозчинні, котрі належать до допоміжних антиоксидантів (у тому числі відновлюють «істинні» антиоксиданти) [80,81]. До жиророзчинних відносяться токофероли, вітаміни А, каротиноїди, убіхінон, флавоноїди, стероїдні гормони, тощо [80,81]. Підгрупа водорозчинних антиоксидантів складається з вітаміну С, глутатіону, карнозину, сечової кислоти та ін. [80,81].

1.3. Окремі аспекти діагностики та лікування різних форм гострого перитоніту

Найважливішим аспектом у правильному та ефективному лікуванні ГП є ефективна діагностика та своєчасність надання лікувальної, медичної допомоги [2,13,15,25]. Причинами високої летальності хворих із цією патологією є не тільки пізні звернення за медичною допомогою, коли значно порушені життєво важливі функції організму, а й похилий вік пацієнтів, наявність важкої супутньої патології, а також загальна антибіотикорезистентність мікроорганізмів, що посилилась в останні роки [13]. Лікувальна тактика у хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини залежить в першу чергу від характеру

основного захворювання, що його спричинило, проте диференційна діагностика буває вкрай складною [13,86,87]. Проблема може ускладнитися пізнім зверненням пацієнта за медичною допомогою, коли основне захворювання прогресує, клінічна картина стирається й на перший план виходить клініка перитоніту [13]. Також, важливою причиною виникнення тяжких та поширених форм перитоніту є складність діагностики гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, що ведуть до розвитку перитоніту [13].

Клінічна картина гострого перитоніту залежить від джерела його виникнення, а також тривалості захворювання [13]. Оскільки перебіг перитоніту та результативність лікування, за даними деяких авторів, залежать від вчасності встановленого діагнозу та проведеного хірургічного лікування, й тому варто розглянути ранні симптоми даного захворювання [13]. Тяжкість загального стану пацієнтів із ГП залежить від вираженості синдрому ендогенної інтоксикації, в його розвитку важливу роль відіграють низка патологічних процесів, таких як: загальна інтоксикація, порушення водно-електролітного, білкового та інших видів обміну речовин, порушення процесів тканинного дихання, а також розвиток гіпоксії, розлади мікроциркуляції, імунодепресія [5,13,25,26].

Прийнято вважати основним симптомом перитоніту – біль у животі, котрий може бути різного характеру та інтенсивності: різкий «кинджальний» біль характерний для перфорації порожнистого органу, а поступовий, повільнонаростаючий визначальний для запальних та деструктивних процесів певного органу черевної порожнини [13]. Локалізація болю, відповідно, також залежить від того, який саме орган вражено деструктивними процесами [6,13,68]. По мірі прогресування захворювання, залучення перитонеуму, біль набуває поширеного характеру, до нього може приєднуватися нудота й блювання, з'являються ознаки парезу кишківника – затримку дефекації та відходження газів, наслідком чого є здуття живота [10,13]. При проведенні ректального дослідження відмічається болючість, нависання передньої стінки прямої кишки

[4,13]. На пізніх стадіях перитоніту у хворих з'являється «обличчя Гіппократа»: загострення рис обличчя, очі запалі, скроні опущені, вуха холодні та втягнуті, а їх мочки спотворені, шкіра обличчя тверда, роздрана та суха, а колір обличчя блідий або темний [1,11,13,16,25,26,28]. Живіт відстає або не бере участі в акті дихання, у хворого може бути вимушене положення тіла, при пальпації відзначаються позитивні симптоми подразнення очеревини – дефанс (захисне напруження м'язів передньої черевної стінки) та симптом Щоткіна-Блюмберга, які на ранній стадії, як і біль, більше зосереджені у ділянці ураженого органа [13,25,68]. З прогресуванням перитоніту симптоми з боку черевної порожнини поширюються по всіх її відділах [13,24,26]. Спостерігаються сухість та обкладеність язика, спрага, тахікардія, зниження артеріального тиску, підвищення температури тіла і відставання її від пульсу [1,10,13]. Характер дихання також суттєво змінюється – спостерігаються тахіпноє, реберний тип дихання, живіт не бере участі в акті дихання [13,23,24]. Якщо процес локалізується в ділянці малого тазу, у пацієнтів відмічаються дизуричні явища, позиви до дефекації [13]. У загальному аналізі крові спостерігається анемія, лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення швидкості зсідання еритроцитів [13]. У сечі з'являються білок, циліндри [13,25]. Прогресування перитоніту веде до виникнення синдрому поліорганної недостатності, основне місце в якому посідає порушення роботи серцево-судинної системи, що реєструється характерними змінами на електрокардіографії, особливо в токсичній та термінальній стадіях [13,68].

Структура захворювань, що стали причиною перитоніту, наступна: гострий апендицит – 177 (66,8%), гострий холецистит – 32 (12,1%), перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки – 23 (8,7%), гострий деструктивний панкреатит – 6 (2,2%), перфорація пухлини – 4 (1,5%), перфорація тонкої кишки – 5 (1,9%), травми черевної порожнини – 11 (4,2%), дивертикулярна хвороба ободової кишки з перфорацією – 6 (2,2%), тромбоз мезентеріальних судин – 1 (0,4%) випадок [13,68].

Традиційно, медичною спільнотою пропонується така схема лікування гострого перитоніту:

1. У передопераційний період входить введення зонда в шлунок , катетеризація сечового міхура з урахуванням кількості сечі, катетеризація центральної вени, інфузійна терапія з метою корекції гомеостазу та стабілізації стану хворого, знеболення, анитибіотикотерапія, очисна клізма за відсутності протипоказів[2,10,11,13,25,26].

2. Етап хірургічного втручання складається з видалення з черевної порожнини патологічного вмісту, введення, з дозволу анестезіолога, 100-150 мл 0,5% розчину новокаїну в корінь тонкої кишки, виявлення та подальша ліквідація причини/джерела перитоніту, інтраопераційна санація ЧП відповідно до розповсюдженості запального процесу очеревини, назогастральна інтубація зондом за показами, та, врешті решт, вибір методу завершення операції (дренування черевної порожнини, лапаростомія)[1,2,4,10,25,68].

3. Післяопераційний період складається з корекції порушень гомеостазу, антибактеріальна терапія, відновлення моторної функції кишківника, дезінтоксикаційна терапія імунокорекція, терапія спрямована на компенсацію енергетичних, а також пластичних потреб організму, профілактика ускладнень[10,13,25,26,75].

4. Період реабілітації

Діагностика перитоніту починається з детального анамнезу, огляду, аускультатії як черевної порожнини, так і грудної клітки, визначення гемодинамічних показників, ректального обстеження, термометрії [10,22]. Лабораторні обстеження, які включають в себе загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою, групу крові та резус- фактор, загальний аналіз сечі, глюкозу крові, коагулограму, час згортання крові, білірубін, трансамінази, загальний білок, сечовину, залишковий азот, креатинін, кислотно-лужний стан, електроліти (Na, K), гематокрит, молекули середньої маси [10,22,26].

Необхідними додатковими методами дослідження є ЕКГ, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок, рентгенографія легень в положенні хворого стоячи або в латеропозиції [10,22]. За потреби – консультація суміжних спеціалістів: терапевта, ендокринолога, уролога, гінеколога, тощо) [10]. Передопераційна підготовка не повинна перевищувати трьох годин [10]. Методика хірургічного лікування гострого дифузного перитоніту спрямована на покращення дезінтоксикаційної санації ЧП, налагодження адекватного дренажу, застосування засобів для захисту лапаротомної рани від нагноєння під час операції та в післяопераційному періоді [10,26]. Доцільним при дифузному перитоніті застосування гіперосмолярного розчину NaCl, що сприяє направленому перерозподілу рідини з токсинами із тканин в черевну порожнину та зменшенню ендогенної інтоксикації [10,25,26]. По закінченню операції, для перерозподілу рідини навпаки, із ЧП у кровоносні та лімфатичні судини, використовується гіпоосмолярний розчин з додаванням антисептика [10]. Для забезпечення дренажу, поміж швами в підшкірно-жирову клітковину вводяться гумові випускники [3,5,16,19,22,25]. Програмована санація черевної порожнини виконується через 24-48 годин [5,10,98]. Це забезпечує кращу дезінтоксикаційну дію, профілактику нагноєння післяопераційної рани, та зменшує кількість післяопераційних ускладнень та рівень летальності [10,98,99]. Обсяг санації залежить від особливостей перитоніту [5,10]. Ціллю її є максимальне очищення ЧП від патологічного вмісту, елімінація та пригнічення життєдіяльності мікрофлори [5,98]. Є чимало поглядів на цей етап оперативного втручання, деякі автори рекомендують виїнятково «сухе» очищення, без застосування якихось промивних розчинів, зауважуючи, що будь-який додатковий вплив на очеревину порушує функціонування її захисних механізмів [5,98]. Інша когорта досліджень свідчить про доцільність виїнятково сольових розчинів, що мають схожу позицію, зазначаючи, що така обробка найменше впливає на місцевий імунітет [5,98]. Треті наполягають на застосуванні розчинів антисептиків, вказуючи на їхню безумовну здатність максимально знищувати патологічну мікрофлору, окрім того, деякі дослідники рекомендують застосовувати антибактеріальні

препарати, котрі є значно активнішими щодо мікроорганізмів [5,99,100]. Наразі відомо, що жоден з методів санації ЧП не досягає абсолютної елімінації бактерій, тож за умови зниження опірності макроорганізму, обумовленого різноманітними чинниками (тяжкий ГП, супутні захворювання, особливості мікрофлори тощо), це спричиняє подальше прогресування перитоніту після операції, й наступне виникнення ускладнень [5]. Одним із методів вирішення цієї проблеми є проведення повторних санацій ЧП [5]. В літературі, такий тип санації має означення планової (запланованої) релапаротомії (лапаротомії), лапаростомії, напіввідкритого та відкритого методу, керованої перитонеостомії тощо [5].

Незважаючи на складність виконання, травматичність, методики «відкритого живота», вона має чітко окреслені показання та переваги [22,26,80]. До прикладу, пацієнти у яких: флегмона рани черевної стінки з некрозом шкіри, апоневрозу та/або м'язів з високим розвитком евентрації; Евентрація в гнійну рану при ЗП; коли одним втручанням джерело перитоніту видалити неможливо (наприклад, інфікований панкреонекроз); термінальна або декомпенсована фаза перитоніту, або токсична ІІ фаза перитоніту з тяжкою ендogenous інтоксикацією чи явищами ПОН; анаеробний дифузний або загальний перитоніт; загальний фекалоїдний перитоніт; множинні внутрішньочеревні абсцеси з піогенними капсулами, котрі неможливо відразу видалити; надзвичайно велике мікробне забруднення ЧП; велика кількість фібриових нашарувань, через що неможливо провести одномоментну адекватну санацію; обгрунтована небезпека неспроможності швів анастомозу; післяопераційний поширений прогресуючий перитоніт (більше 20 балів за МП); синдром внутрішньочеревної гіпертензії; загальний гнійний перитоніт із ПОН, особливо в осіб із тяжкою супутньою патологією, яка знижує репаративні процеси організму [25,26,85].

Методика полягає в тому, що після усунення джерела перитоніту, санації ЧП, інтестинальної інтубації, краї рани шкіри зашивають рідкими швами не туго, а ледь стягуючи [25,85]. Через 24 години під загальним знеболюванням, чи, рідше, перидуральною анестезією, шви знімають, проводять ревізію

(роз'єднують спайки, розкривають кишені) та ретельну санацію (видаляють фібринові нашарування, проводять перитонеальний лаваж) усієї черевної порожнини [25,26]. Якщо стан хворого тяжкий, ресанацію проводять пізніше, наприклад, через 48 годин, то ексудат буде вже не серозний, а каламутно-гнійний [25]. Оптимальний режим, коли таких втручань проводять 3-4, оскільки програмована релапаротомія – агресивна процедура, що супроводжується травматизацією тканин та органів, проте виникнення та прогресування ПОН без такого втручання небезпечніше, аніж травматичність релапаротомії, але вже з регресією ендотоксикозу [25]. Основною метою таких програмованих релапаротомій є зменшення мікробного числа в перитонеальному ексудаті з кожним втручанням при ГП [25].

Метод лапаростомії використовується в різних варіантах, проте існує дві методики або варіанта ведення відкритого живота: відкрита євісцеризація та закрита євісцеризація [22]. Відкрита євісцеризація ЧП не ізолюється від оточуючого середовища, таким чином ЧП повністю відкрита [22]. Однак враховуючи, що при такому методі петлі кишківника здатні до висихання, а також інфікування нозокоміальною флорою, котра в силу мультирезистентності важко піддається антибіотикотерапії, було впроваджено використовувати так званий wound protector, захист рани, що являє собою напівжорстке кільце з пластиковим прозорим конусом, крізь який пропущено дренаж для постійного чи фракційного лаважу ЧП [22]. Автори, які надають перевагу відкритому методу, вважають, що основною перевагою даного методу є візуальний контроль динаміки ЧП у будь який час [22,91]. Відповідно для закритої євісцеризації характерна ізоляція ЧП від оточуючого середовища без ушивання рани [22,88]. Для накривання петель кишківника використовують серветки просякнуті вазеліном, бетадином, або ксилокаїном [22]. Враховуючи той факт, що марлеві пов'язки можуть викликати кишкові пролежні та нориці, стали широко використовуватися нейлонові пов'язки, перфоровані пластини з м'якого пластика, перфоровані синтетичні плівки, пов'язки з абсорбуючими

властивостями, а також поліуретанові пластини з високою проникністю для ексудату [17,22,25,30,88].

Останнім часом при лікуванні пацієнтів із незапущеним перитонітом та відсутності протипоказань застосовують лапароскопічні технології – відеолапароскопічні або лапароскопічно асистовані втручання (в операційній, під загальним наркозом проводять повторні лапаросанації, роз'єднують спайки, контролюють розміщення дренажів, стан кишкових швів) [25,92]. Деякі автори стверджують, що після первинної основної санаційної лапаротомії повноцінною альтернативою відкритим програмованим релапаротоміям, є лапароскопічний метод санації ЧП [5,25,26,30,88,92]. В таких пацієнтів перебіг післяопераційного періоду більш легкий, власне втручання – малотравматичне, менш агресивне, а вже починаючи з другої ресанації ЧП, інфекція купірується швидше, ніж при відкритому методі, й зменшується загроза утворення післяопераційної вентральної грижі [1,5,10,17,18,20,25].

Наразі у комплексному хірургічному лікуванні з метою післяопераційної санації черевної порожнини застосовується VAC-терапія у поєднанні з лапаростомією та програмованою релапаротомією [10,17,20,25,93]. Суть методу VAC-терапії (vacuum assisted closure) полягає у застосуванні тиску нижче атмосферного, аби зменшити запальний ексудат [10,93]. Ці методики значно покращують результати лікування пацієнтів із ГП, але вони мають чіткі покази, зокрема у важких пацієнтів при термінальній стадії перитоніту, та які супроводжуються низкою ускладнень, таких як: гіпопротеїнемія, абдомінальним компартмент синдром, кишкові нориці, розвиток нозокоміальної інфекції, формування внутрішньочеревних абсцесів, ускладнення з боку операційної рани, котрі складають 70-80%, неконтрольовані евентрації, виражений спайковий процес у ЧП [10,94,95,96].

Відеолапароскопічна санація очеревинної порожнини за даними різних дослідників може бути альтернативою релапаротомій, проте використання

малоінвазивних методик обмежене унаслідок технічної неспроможності забезпечення адекватної санації при тяжких формах перитоніту [5,10,12,79,92,].

Отже, аналізуючи літературу, можна зробити висновок, що на сьогодні перитоніт є одним із найтяжчих ускладнень гострих запальних захворювань органів черевної порожнини [1,2,5,17,18,25], та незважаючи на невпинну розробку та впровадження нових методів діагностики та лікування, перитоніт все ще є вагомою проблемою хірургічної патології, котра залишається такою ж складною та досі невирішеною [1,2,5,10]. Причинами високої летальності при даній патології є розвиток синдрому поліорганної недостатності, частота смертності при якій сягає близько 80-90% за даними різних джерел [1,2,10,25,30]. Однією із багатьох причин неуспішних результатів у лікуванні ГП є пізні звернення та госпіталізація в хірургічний стаціонар, а також складність діагностики гострих хірургічних захворювань ЧП, котрі призводять до виникнення перитоніту [2,4,5,10,52]. Вагому частку неефективності проведеного лікування становлять розбіжності численних дослідників у галузі хірургії стосовно класифікації, діагностичних критерії та методик лікування цієї проблеми, незважаючи на існування регламентованих та загальноприйнятих протоколів лікування перитоніту, котрі також не завжди є ефективними, а розмаїття лікувальних тактик також не забезпечує абсолютної ефективності у лікуванні [2,5,10,17]. А тільки комплексний підхід, з урахуванням патогенетичних, імунологічних, метаболічних змін у пацієнтів із гострим дифузним перитонітом, й розробка нових методів впливу на ці ланки, як, до прикладу, молекулярно-генетичні технології й вивчення генетичної детермінованості різноманітних процесів, у тому числі ГП, зможуть дати бажаний результат та зменшення рівня летальності [2,3,5,10,17,19,20,25]. Тому й дослідження у галузі цього питання є вкрай необхідними, й повинні бути направлені на уніфікацію методів, та зменшення контраверсійних поглядів, котрі є лівовою часткою у парадигмі неефективності лікування пацієнтів із ГП.

На підставі виконаного, можна зробити висновок, що не дивлячись на стрімкий розвиток діагностичних та лікувальних методів, котрі спрямовані на боротьбу з перитонітом за останні десятиліття, ця патологія все ще залишається актуальною й по сьогоднішній день[13,14]. Недостатнє вивчення комплексних патогенетичних механізмів, а також швидке виникнення неконтрольованих гострих септичних ускладнень є причинами неефективного лікування та нещадно стійкого рівня летальності при цьому захворюванні[5,13,87].

Існування регламентованих та загальноприйнятих по всьому світу протоколів є загальноприйнятим, але не завжди є ефективними[5]. З метою винайти найефективнішу методику у боротьбі з цією проблемою сформувалося небезпідставне розмаїття думок дослідників у хірургічній галузі, стосовно підходів до лікування ГП, проте навіть існування великого спектру розроблених методів не забезпечують ефективності та успіху проведеного лікування, оскільки часто нездатні комплексно охопити всі відомі нині ланки патогенезу, зокрема метаболічні порушення, імунологічні процеси, розвиток ПОН тощо[5,10,13,87].

Звичайно, проблема породжує невпинне бажання шукати шляхи до її вирішення, і цей випадок не виключення. Стрімкий розвиток галузі молекулярно-генетичних технологій є одним із таких доказів[5,6]. Існує твердження про генетичну детермінованість різних патологічних процесів у людському організмі, і, як виявилось за даними останніх досліджень, й гострого перитоніту[6,26]. Зокрема, мова йде про певний зв'язок між варіантами генотипів та клінічними й лабораторними реалізаціями запального процесу в перитонеумі, що дозволяє не тільки будувати фундамент для оцінки прогнозів перебігу ГП, а й дає нове русло розробок ефективного, патогенетично обґрунтованого лікування[5,6].

Проте варто зазначити, що це є достатньо новим напрямком у діагностиці ГП, а отже, потребує детального вивчення, з подальшою розробкою критеріїв діагностики та перебігу цієї патології.

На даний час основним постулатом у лікуванні ГП є впровадження та застосування доведених схем та методів, котрі безпосередньо впливають на ланки його патогенезу, котрі базуються на молекулярно-генетичних критеріях діагностики та прогнозування перебігу різних форм перитоніту[5,6].

Як було вже згадано, при аналізі літератури, стало зрозумілим, що існує нечітка визначеність у поглядах багатьох авторів стосовно лікувальної тактики при ГП[5,13,26]. Зокрема, об'єм оперативних втручань, з елімінацією первинного вогнища, тобто самої причини перитоніту, методи санації черевної порожнини з вибором антисептичних/антибактеріальних засобів, та способів щодо їх доставки в очеревину[5,98,100]. Помітною є недостатня розробка методів захисту накладених швів для попередження виникнення їх неспроможності [А.Ф. Гринчук, 2010; І.А. Криворучко, 2013; Б.О. Матвійчук, 2014]. Також, в хірургічній спільноті вирують подекуди контраверсійні точки зору стосовно використання програмованих релапаротомій із подальшими санаціями ЧП, формування перитонеостоми, перитонеального лаважу, тощо[5,16,26].

Кожен дослідник хірургічної галузі, так чи інакше, формуючи свою точку зору пройшов через великий теоретичний та практичний досвід, аби прийти до того, чи іншого висновку у виборі методик лікування такого комплексного патологічного процесу, й тому аби вирішити ці розбіжності у поглядах, стає беззаперечною необхідність проведення досліджень у галузі діагностики, прогнозу та лікування гострого перитоніту.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених хворих

Робота була виконана на кафедрі хірургії №1 Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», на базі ОКУ «Чернівецька ОКЛ» хірургічне відділення.

Дане дослідження полягало в аналізі характеру гострих хірургічних захворювань, котрі призвели до розвитку гострого дифузного перитоніту. Всього кількість таких пацієнтів становила 28. Кожен з пацієнтів надав письмову згоду про проведення досліджень, які дотримувались основних положень GCP (Good Clinical Practice 1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових досліджень з участю людини (1964 та переглянута у 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (04.04.1997), а також наказу Міністерства Охорони Здоров'я України №960 (від 23.09.2009).

Пацієнти розподілялися залежно від первинної нозології, яка спричинила перитоніт на 6 груп (рис.2.1.).

Першу групу складали пацієнти з діагностованим гострим деструктивним холециститом, кількість їх становила 11.

До другої групи включено 7 пацієнтів, у яких діагностовано гострий деструктивний апендицит, при потраплянні в стаціонар.

До третьої групи включено 2 пацієнта, у котрих при потраплянні в стаціонар діагностовано перфоративну виразку шлунку та ДПК.

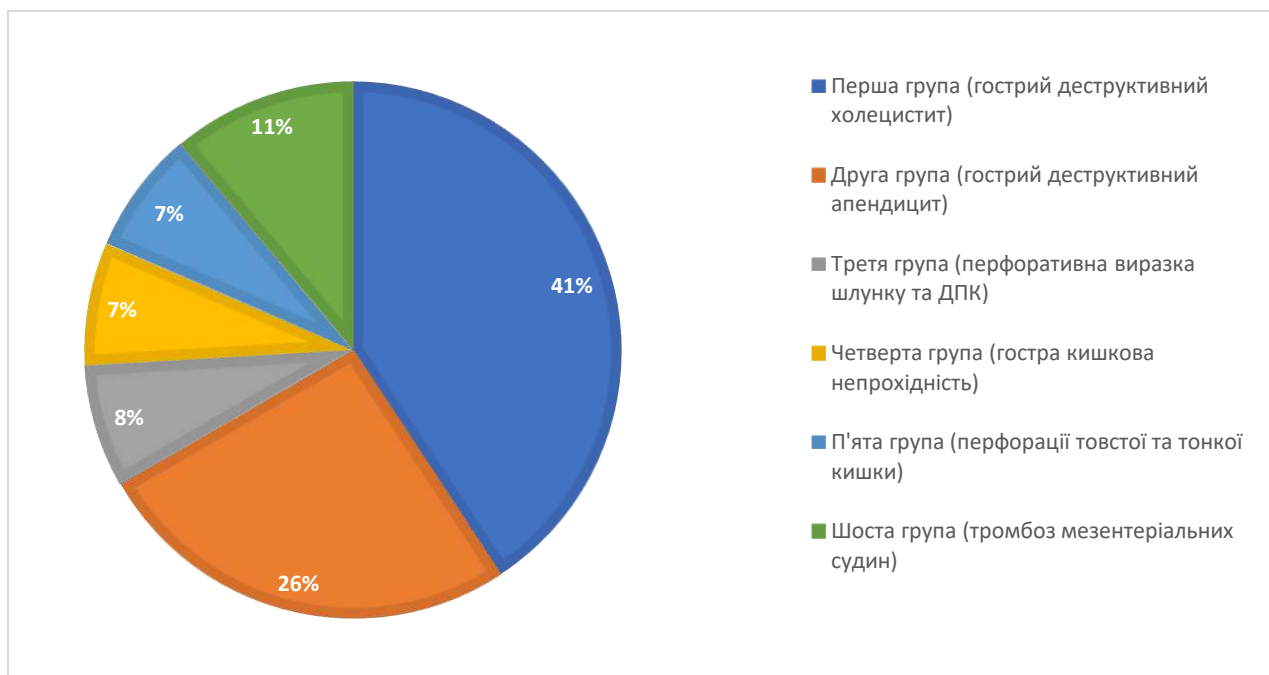
Четверта група складала 2 пацієнта, яким було виставлено діагноз гостра кишкова непрохідність.

П'ята група включала в себе пацієнтів із діагностованою перфорацією тонкої та товстої кишки, кількість їх становила 2 пацієнтів.

До шостої групи входило 3 пацієнтів, яким при потраплянні в стаціонар було поставлено діагноз гострий тромбоз мезентеріальних судин.

Рис.2.1

Розподіл обстежуваних груп



В таблиці 2.1 наведено перелік нозологій, які призвели до виникнення гострого перитоніту.

Таблиця 2.1.

Розподіл хворих за причинами дифузного перитоніту

№п/п	Нозологія	Кількість хворих	
		Абсолютна кількість	%
1.	Гострий деструктивний холецистит	11	39,3
2.	Гострий деструктивний апендицит	7	25
3.	Перфоративна виразка шлунку та ДПК	3	10,71
4.	Гостра кишкова непрохідність	2	7,14
5.	Перфорації товстої та тонкої кишки	2	7,14
6.	Тромбоз мезентеріальних судин	3	10,71

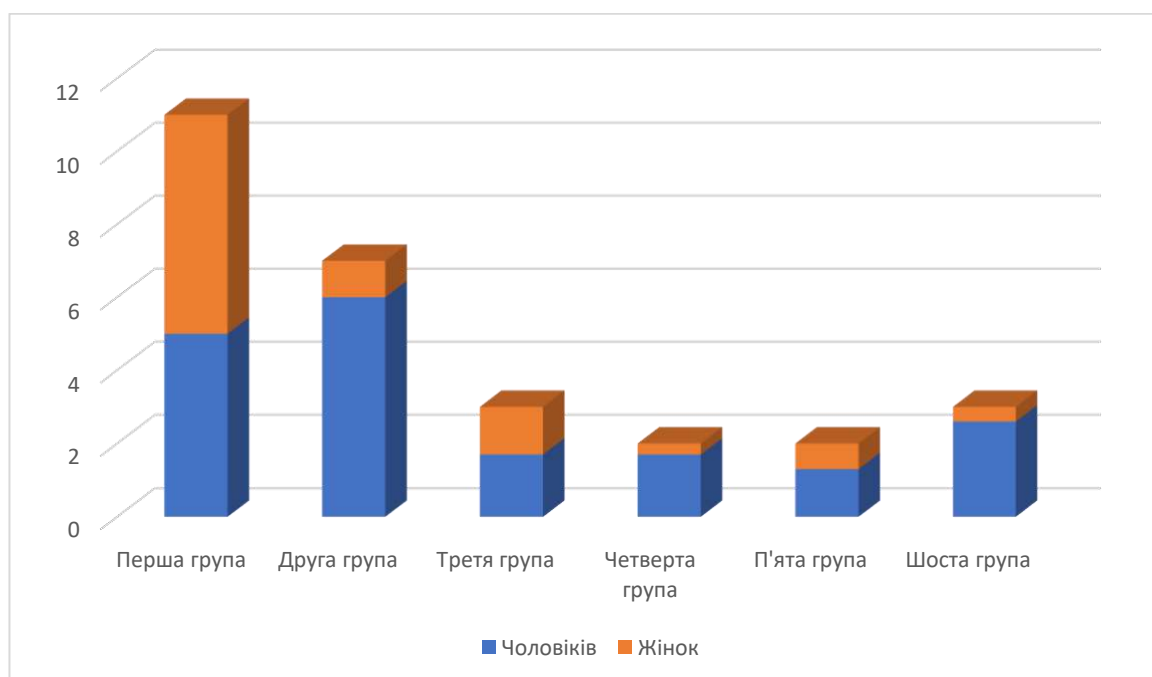
	Всього	28	100
--	--------	----	-----

Група контроль складалася з 15-ти умовно здорових осіб, показники досліджуваних величин яких слугували як фізіологічні.

Віковий діапазон обстежених складав від 18 до 82 років та в середньому становив $58,7 \pm 2,36$ років. Серед них 16 пацієнтів було чоловічої статі та 12 жіночої (рис.2.2).

Рис 2.2

Розподіл обстежених груп пацієнтів з дифузним перитонітом за віком та статтю



Постановка діагнозу ґрунтувалася на основі скарг пацієнта (сильний та постійний абдомінальний біль, гіпертермія, нудота, блювання, порушення відходження газів), ретельного збору анамнезу хвороби (гострий початок) та даних об'єктивного обстеження. Загальний стан середнього ступеня важкості або важкий. Шкірні покриви бліді, дихання везикулярне, поверхнєве, тахікардія, температура тіла становила 38-39°C. Язик – сухий, живіт помірно роздутий, передня черевна стінка в акті дихання участі не бере, наявна болючість у зоні

проекції осередку запалення, при цьому різко виражені симптоми основного захворювання, та місцевими ознаками подразнення очеревини, які охоплюють 2-3 анатомічні ділянки передньої черевної стінки, аускультативно спочатку знижується, а згодом і зовсім зникає перистальтика (симптом Спасокукоцького), визначався шум «плескоту» (симптом Склярова). Перкуторно – у відлогих місцях тупість, ректально спостерігалось нависання та болючість передньої стінки прямої кишки.

Даних лабораторних та інструментальних (УЗД органів ЧП, рентнегологічного дослідження) досліджень, та критеріями діагнозу було гостре хірургічне захворювання ускладнене перитонітом. За лабораторними даними визначалися токсико-запальні зміни у периферичній крові та сечі, за даними біохімічного дослідження спостерігалися токсичні зміни печінкового та ниркового комплексів, за даними інструментальної діагностики - ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (наявність або відсутність рідинного компонента), оглядової рентгенографії черевної порожнини – гіперпневматизація, наявність «чаш» Клойберга, котрі не мають форми, спостерігався вільний газ під куполом діафрагми.

Лікування хворим проводилося згідно клінічних лікуючих протоколів та стандартів.

Після попереднього обстеження та виставлення діагнозу гострого дифузного перитоніту, усім пацієнтам було виконано оперативне втручання в ургентному порядку. Оперативне втручання включало в себе ліквідацію первинної причини виникнення перитоніту (холецистектомія, апендектомія, радикальна операція при перфоративній виразці шлунку чи ДПК, тощо) із подальшим виконанням санації та дренуванням черевної порожнини лапаротомічно (23 пацієнта) або лапароскопічно (5 пацієнтів).

Об'єм оперативних втручань при кожній із наведених нозологій викладено в таблиці 3.1.2.

Таблиця 2.2

Характер оперативних втручань у пацієнтів з дифузним перитонітом

№п/п	Діагноз	Характер оперативного втручання	Кількість хворих
1.	Гострий холецистит	Холецистектомія, дренування підпечінкового простору	11
2.	Гострий апендицит	Ідеальна апендектомія	2
		Апендектомія, санація та дренування черевної порожнини	5
3.	Перфоративна виразка тонкої кишки	Висічення та ушивання перфоративної виразки, лаваж та дренування черевної порожнини	1
4.	Перфоративна виразка товстої кишки	Висічення та ушивання перфоративної виразки, лаваж та дренування черевної порожнини	1
5.	Перфоративна виразка шлунка	Зашивання перфоративної виразки шлунка, лаваж та дренування черевної порожнини	3
6.	Гостра кишкова непрохідність	Ліквідація непрохідності, санація та дренування черевної порожнини	2
7	Тромбоз мезентеріальних судин	Резекція петлі кишки, лаваж та дренування черевної порожнини	3

У післяопераційному періоді пацієнтам проводилося комплексне лікування, котре включало інфузійну терапію, парентеральне харчування, аналгезію, відновлення функції зовнішнього дихання, а також стимуляція перистальтики[10,25].

Антибактеріальна терапія проводилася з використанням антибіотиків широкого спектру дії як передопераційно, так і післяопераційно з додатковою корекцією відповідно до результатів мікробіологічного дослідження перитонеального вмісту.

2.2. Методи дослідження

Визначення комплексу діагностичних заходів залежало від основного захворювання, вираженості супутньої патології, якщо така була, а також тяжкості ускладнень. Дослідження проводились на базі кафедри факультетської хірургії (нині кафедра хірургії №1) ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня», Буковинського державного медичного університету, та включали в себе клінічні (об'єктивні) дані, лабораторні, інструментальні, мікробіологічні дослідження, а також застосовувалися математичні та статистичні методики досліджень.

Об'єктивні методи дослідження полягали в аналізі скарг пацієнтів, даних анамнезу, а також фізикального обстеження. У клінічній діагностиці гострого дифузного перитоніту в пацієнтів було проведено оцінку характерних симптомів захворювання, вираженість больового синдрому, наявність диспепсичних розладів, гіпертермії, гемодинамічних порушень[10,11].

Лабораторні дослідження включали в себе загальний аналіз крові (еритроцити, гемоглобін, гематокрит, кольоровий показник, ШЗЕ, підрахунок лейкоцитарної формули та кількість тромбоцитів) та сечі (добовий діурез, прозорість, колір, реакція сечі, наявність глюкози, питома вага, наявність білку, амілази, виконання мікроскопії та дослідження вмісту лейкоцитів, еритроцитів, циліндрів, бактерій, грибів, слизу, солі); коагулограму[10].

Серед біохімічних показників в перелік входили: білкові фракції, рівень сечовини та креатиніну, загальний рівень білірубіну (прямого та непрямого), активності аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, амілази, лужної

фосфатази, фібриногену, протромбінового індексу за допомогою біохімічного аналізатора[25].

Оцінку ферментативної та неферментативної сумарної фібринолітичної активності плазми крові (ФФА, НФА, СФА) та протеолітичної активності лізису азоколагену, азоальбуміну, азоказеїну, за допомогою використання реактивів «Danish Ltd» (м. Львів).

Інструментальна діагностика для встановлення причин виникнення дифузного перитоніту включала в себе: рентгенологічні, ультразвукові та ендоскопічні. Рентгенологічні методи обстеження органів ЧП виконувалися на передопераційному етапі для діагностики перфоративної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки, перфорації порожнистих та гострої кишкової непрохідності з використанням сучасних апаратів.

Рентгенологічне обстеження органів грудної клітки також здійснювалося для діагностики застійних явищ в нижніх дихальних шляхах.

Використання ультразвукової діагностики проводилося на етапі діагностики для уточнення діагнозу, а також локалізації наявності вільної рідини в черевній порожнині, виявлення внутрішньочеревних та заочеревинних ускладнень й гнійних ускладнень післяопераційної рани, тощо. Даний метод ультразвукової діагностики дозволяє визначити локалізацію різних патологічних явищ за допомогою датчиків частотою 3,5 та 5 мГц, їх розміри, що, у свою чергу, дає змогу своєчасно діагностувати та розпочати лікування. У післяопераційному періоді УЗД черевної порожнини проводилося всім пацієнтам з метою виключення гнійно-запальних процесів в ЧП та заочеревинному просторі.

Також, деяким пацієнтам проводилися ендоскопічні методи дослідження (ФГДС) з метою діагностики перфоративної виразки шлунку або ДПК.

Всім пацієнтам перед оперативним втручанням в обов'язковому порядку проводилося електрокардіографічне дослідження роботи серця, а також виконувався моніторинг за потреби згідно з індивідуальним підходом.

Передопераційна підготовка становила від 2-х до 24-х годин, проводилася за всіма пацієнтами, тривалість її визначалася тяжкістю загального стану пацієнта та наявністю супутніх захворювань з їх подальшою корекцією. Загалом використовувалися такі групи препаратів, як антибактеріальні, спазмолітичні, препарати для аналгезії. Проводилася протизапальна та дезінтоксикаційна терапія.

Безпосередньо перед оперативним втручанням, з усіма пацієнтами були виконані обов'язкові лабораторні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, коагулограма, визначення групи крові та резус сумісності) та інструментальні (електрокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки) методи дослідження.

У передопераційний період пацієнтам проводилися консультації суміжних спеціалістів, таких як: анестезіолог, терапевт, ендокринолог, за потреби в огляд були залучені інші спеціалісти (напр.гінеколог). У пацієнтів, у яких на момент звернення спостерігалася супутня патологіяб обстеження та передопераційна підготовка не давали вираженої клінічної маніфестації, та не впливали на результати даного дослідження.

Лапароскопічний метод використовувався як для проведення оперативного лікування, так і для діагностики захворювання. При ревізії, за допомогою лапароскопа, аналізувався характер випоту, наявність/вираженість спайкового процесу, наявність/вираженість парезу ШКТ, поширеність перитоніту, локалізувалося джерело ГП, проводилося дослідження випоту за допомогою бакпосіву із визначенням чутливості до антибіотиків, а також проводилася санація черевної порожнини. Також, безумовно, проводилася ліквідація джерела перитоніту, проводилося в міру можливості очищення вісцеральної та парієтальної очеревини від фібринових елементів, проводилася санація ЧП розчинами 0,9% NaCl та 0,2% Декасану, вісцероліз та подальше дренивання черевної порожнини. За потреби проводилися повторні лапароскопічні втручання з метою повторної санації[25].

У післяопераційний період всім пацієнтам проводилася антибактеріальна, протизапальна та загальнозміцнююча терапія.

2.3. Методи статистичної обробки

Аналіз та обробка статистичних даних проводились на персональному комп'ютері, з використанням пакета прикладних програм Microsoft Office Excel а також програми для статистичної обробки Statgraphics Plus 5.1 Enterprise edition. За допомогою критерію Шапіро-Вілкі перевіряли розподіл вибірок на нормальність.

Результати представлені у вигляді абсолютних та відносних величин, а також середніх зі стандартними відхиленнями. Для оцінки значимих відмінностей використовувався метод статистичної перевірки гіпотез – t-критерій Ст'юдента. При перевірці нульової гіпотези критично вагомим значення рівня статистичної значимості бралися рівними $p \leq 0,05$.

За допомогою спеціалізованих медичних онлайн калькуляторів проводився онлайн розрахунок показників шкали MODS - <https://reference.medscape.com/guide/medical-calculators> SAPS II - <https://clincalc.com/icumortality/sapsii.aspx> [89,90].

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для того, аби дослідити головні аспекти патогенезу гострого перитоніту, а також з метою якісної оцінки ефективності попередньо призначеного лікування, був проведений аналіз певних лабораторних значень. Першими були вивчені показники загального аналізу крові у пацієнтів, котрі підлягали обстеженню, результат якого показав виражений лейкоцитоз зі значущим зсувом вліво лейкоцитарної формули, з одночасною лімфопенією, що проілюстровано у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1.

Динаміка показників загального аналізу крові у хворих на дифузний перитоніт

№	Період обстеження	Лейкоцити (x10 ⁹ /л)	Еозинофіли, %	Нейтрофіли		Лімфоцити, %	Моноцити, %
				Паличкоядерні, %	Сегментоядерні, %		
		1	2	3	4	5	6
1	До операції	12,02±0,82	0,35±0,14	19,06±2,32	64,05±2,24	13,79±2,37	2,75±0,53
2	24 год після операції	9,01±0,41	2,09±0,29	10,21±2,26	72,94±2,25	9,90±1,02	4,86±0,55
3	Перед випискою	5,51±0,18 p1-3*** p2-3**	1,14±0,28 p1-3** p2-3*	4,01±0,34 p1-3*** p2-3**	69,14±2,01 p1-3* p2-3*	22,05±1,03 p1-3** p2-3**	3,66±0,49

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистичного ймовірні відмінності).

Як можна помітити, показники після проведеного лікування значно відрізняються, а саме зниження загальної кількості лейкоцитів на 25,04%, з них зниження паличкоядерних нейтрофілів на 46,43%. Безпосередньо перед виписуванням пацієнта із хірургічного стаціонару дані значення знижувалися на 54,15% та 78,96% від початкових значень до оперативного втручання.

Проте, також варто звернути увагу і на помірне зниження загальної кількості лімфоцитів через 24 години після проведеного лікування (з $13,79 \pm 2,37\%$ до $9,90 \pm 1,02\%$; $p < 0,05$), кількість яких поступово починала відновлюватись та, безпосередньо перед випискою, досягати нормальних значень. Це, власне, нашою наводить на висновок, що у пацієнтів з дифузним перитонітом, запальний процес протікає на фоні лімфопенії, котра може виступати одним із багатьох аспектів розвитку імунодефіцитного стану при даній патології.

Важливим показником реактивності макроорганізму є лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), котрий являє собою співвідношення нейтрофільних лейкоцитів до лімфоцитів, еозинофілів та моноцитів (Островський 1986,2006). Рівні ЛІІ у пацієнтів при потраплянні до лікарні складав у середньому $10,89 \pm 2,91$ ум.од., а вже через 24 години після проведеного оперативного втручання становив - $5,51 \pm 0,49$; $p < 0,01$, та безпосередньо перед випискою доходив до фізіологічних величин.

Таблиця 3.2

Динаміка показників ЛІІ у хворих на дифузний перитоніт

№	Період обстеження/ показник	До операції	24 год після операції	Перед випискою
		1	2	3
1	ЛІІ (ум. Од	$10,89 \pm 2,91$	$5,51 \pm 0,49$	$1,52 \pm 0,22$ P1-3*** P2-3***

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистичного ймовірні відмінності).

Особливих змін при аналізі біохімічних показників, а саме значень загального білірубину, білка, креатиніну й сечовини не відзначалось (таблиця 3.3)

Таблиця 3.3

Динаміка показників біохімічного аналізу крові у хворих на дифузний перитоніт

№	Час обстеження	Загальний білок (г/л)	Загальний білірубін (ммоль/л)	Сечовина (ммоль/л)	Креатинін (мкмоль)
		1	2	3	4
1	До операції	66,71±1,43	18,37±5,02	6,01±0,87	96,46±8,14
2	24 год після операції	58,7±1,23 p1-2*	15,37±0,90	8,03±0,70	116,24±3,01
3	Перед випискою	62,41±1,43	14,13±0,87	7,01±0,70	97,24±8,34

Примітка: * - коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; ***- $< 0,001$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності).

Проте під час післяопераційного періоду рівень загального білка в крові зростає, а перед безпосередньою випискою значення становили фізіологічних величин.

Динаміка показників коагулограми, що наведена в таблиці 3.4. також привертає до себе увагу. За умови, що переважна більшість показників відповідала нормі, варто зазначити, що у пацієнтів із дифузним перитонітом є предриспозитивність до гіперкоагуляції.

Таблиця 3.4

Динаміка показників коагулограми крові у пацієнтів з дифузним
перитонітом

№	Час обстеженн я	Протромбінови й індекс (%)	Активованій час рекальцифікаці ї (с)	Фібриноге н (г/л)	Гематокри т (%)
		1	2	3	4
1	До операції	84,48±2,37	94,72±4,15	3,98±0,17	43,32±0,98
2	24 год після операції	82,11±2,37	90,59±6,52	3,51±0,41	45,71±2,01
3	Перед випискою	89,25±1,59	93,12±6,52	3,26±0,40 p1-3*	40,09±2,51 p1-3* p2-3*

Примітка: * - коефіцієнти ймовірності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$
(наведені тільки статистично ймовірні відмінності)

Значення гематокриту перед випискою пацієнта зменшувалися на 7,4% від попередніх значень при надходженні.

Дослідження фібринолітичної активності плазми крові, котрі проводилися нами, були виконані за рахунок визначення сумарної ферментативної та неферментативної активності. При ретроспективному аналізі лабораторних даних стосовно фібринолітичної активності плазми крові можна зробити висновок, що кількість сумарної фібринолітичної активності була вищою, порівнюючи з контролем ($2,18 \pm 0,17 \text{ E440/мл/год}$ проти $1,42 \pm 0,069 \text{ E440/мл/год}$; $p < 0,01$), приріст спостерігався саме за рахунок неферментативної активності ($1,28 \pm 0,018 \text{ E440/мл/год}$ проти $0,79 \pm 0,033 \text{ E440/мл/год}$; $p < 0,01$). Ферментативна фібринолітична активність (ФФА) у таких пацієнтів зростала. Саме за рахунок фібринової матриці, котра бере безпосередню участь у первинному захисті очеревини (та організму в цілому) від розповсюдження інфекції із формуванням

захисного валу, лізис котрої сприяє переходу від локальних, місцевих форм перитоніту у дифузну.

Таблиця 3.5

Динаміка показників ферментативної активності плазми крові у хворих на дифузний перитоніт

№	Показник	Контроль	До лікування	Після лікування
		1	2	3
1	СФА(Е440/мл/год)	1,42±0,069	2,18±0,17 p1-2**	1,49±0,27 p2-3*
2	НФА(Е440/мл/год)	0,79±0,033	1,28±0,18 p1-2**	1,02±0,04 p2-3*
3	ФФА(Е440/мл/год)	0,62±0,053	0,68±0,12	0,46±0,07 p2-3*

Примітка: * коефіцієнт вірогідності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистично вірогідні відмінності).

Лікування дифузного перитоніту сприяло зменшенню сумарної фібринолітичної активності плазми крові (СФА) на 31,6% за рахунок зменшення як неферментативної фібринолітичної активності (НФА) – на 20,3%, так і ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) – на 32,3%. З вищенаведених показників можна зробити висновок, що проведене лікування сприяє зниженню фібринолітичної активності до нормальних значень.

У свою чергу, зі сторони протеолітичної активності (табл.3.6) було виявлено, що у пацієнтів з дифузним перитонітом спостерігається збільшення активності протеолізу низькомолекулярних структур, а також зменшення активності середньо-молекулярних та середньо-молекулярних сполук, проте ці дані не є статистично підтвердженими. Протеолітична активність азоколагену, зростала майже вдвічі (від $0,46 \pm 0,04$ (Е440/мл/год) аж до $0,77 \pm 0,06$ (Е440/мл/год); $p < 0,05$).

Показники протеолітичної активності крові у пацієнтів на дифузний
перитоніт

№	Показник	Контроль	До лікування	Після лікування
		1	2	3
1	Азоальбумін (Е440/мл/год)	2,51±0,18	2,38±0,14	2,30±0,25
2	Азоказеїн (Е440/мл/год)	1,22±0,20	1,17±0,19	1,29±0,16
3	Азокол (Е440/мл/год)	0,46±0,04	0,77±0,06 p1-2**	0,59±0,08 p1-3* p2-3*

Примітка: * - коефіцієнт ймовірності $p < 0,05$; ** - $< 0,01$; *** - $< 0,001$ (наведені тільки статистично ймовірні вірогідності).

Спираючись на вищенаведені показники, ми можемо дійти до висновку, що у першій (реактивній) стадії перитоніту на місці фібринових конгломератів відбувається активація лізису колагенових волокон, що сприяє перешкодженню процесу відмежування запального вогнища й подальшого утворення інфільтрату/абсцесу від невражених відділів очеревини з подальшим розвитком дифузного перитоніту.

Після закінчення перебування у стаціонарі та проведеного лікування у пацієнтів можна спостерігати зниження активності лізису азоколу на 23,4% (з $0,77 \pm 0,06$ Е440/мл/год до $0,59 \pm 0,08$ Е440/мл/год; $p < 0,05$), хоча активність залишалася вищою за контроль ($p < 0,05$).

Летальних випадків у досліджуваній групі не було. Середній ліжко-день пацієнта становив 7,8 л/день.

Таким чином, проводячи аналіз статистичних даних щодо деяких аспектів патогенезу дифузних форм ГП у хірургічних пацієнтів, можна стверджувати:

- що вираженість запальної реакції зростає паралельно розповсюдженню запального процесу по очеревинній порожнині. При цьому ймовірніші зміни спостерігаються при визначенні абсолютної кількості клітин. Проведення адекватної лікувальної тактики сприяє зменшенню вираженості ендотоксикозу та підвищенню імунної реактивності організму.

- зростання фібринолітичної активності в основному переважно через неферментативний фібриноліз, призводить до руйнування фібринозних ниток між компонентами інфільтрату, які локалізують вогнище запалення, вказує на один з провідних механізмів розповсюдження процесу по очеревинній порожнині.

- активація лізису колагенових структур слугує одним із чинників руйнуванню інфільтрату як захисної структури і сприяє поширенню процесу по очеревинній порожнині. Проте при відповідній медикаментозній корекції у післяопераційному лікуванні ми бачимо зниження цієї активності та сприянню одужанню таких хворих.

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ

Перитоніт посідає важливе місце серед невідкладних (гострих) хірургічних захворювань і вже не одне століття перебуває в топі захворювань із високою летальністю. Попри постійний прогрес у галузях розробки та впровадження нових методів діагностики та лікування гострих захворювань органів черевної порожнини, досягнення в галузі хірургії та інтенсивної терапії, структура та наслідки післяопераційних ускладнень залишаються актуальними, тобто це питання залишається і досі комплексним та невирішеним [2].

Сучасні технології лікування хірургічних захворювань безперечно розвиваються, а також вдосконалюється аспект доступності до новітніх інструментальних методів обстеження, які суттєво змінили кількісні значення реконвалесценції. Проте показники смертності залишаються достатньо високими при даному захворюванні, зокрема, причиною цього є розвиток ускладнень, таких як синдром поліорганної недостатності та абдомінальний сепсис [2,3].

Домінантними причинами високої смертності пацієнтів з гострим перитонітом є пізнє звернення та госпіталізація в стаціонар за наданням медичної допомоги, складнощі в диференційній діагностиці, особливо коли клінічна картина первинного захворювання, котре спричинило перитоніт, з часом стирається; наявність супутньої патології, похилий вік та швидкопрогресуюча за останні роки антибіотикорезистентність [5].

Клінічна картина гострого перитоніту в першу чергу залежить від первинного джерела його виникнення, а також часу від маніфестації захворювання, тому перебіг захворювання та прогноз залежить від вчасності встановлення діагнозу та початку оперативного лікування [13]. Тяжкість загального стану пацієнта з гострим перитонітом залежить від ступеню ендогенної інтоксикації, при цьому виникають значущі порушення водно-електролітного, білкового та інших типів обміну речовин, механізмів тканинного

дихання, розвиток гіпоксії, розлади мікроциркуляції протеолізу, імунодепресія, тощо [13].

Лікування гострого перитоніту є різноманітним, при цьому існує чимала кількість поглядів на ті чи інші його аспекти. Класичними етапами ходу операції вважається видалення з черевної порожнини патологічного вмісту, видалення та подальша ліквідація джерела перитоніту, інтраопераційна санація черевної порожнини, інтестинальна інтубація та вибір методу завершення оперативного втручання: дренування черевної порожнини, можлива лапаростомія[4,5,24,25,26]. Існує чимало поглядів стосовно вибору методу санації очеревини, а саме з використанням фізіологічного розчину, розчинів антисептичних засобів або антибактеріальних препаратів, таким чином впливаючи не тільки на патогенну мікрофлору, а й на місцевий імунітет [5,21,22].

Вирішенням проблеми виникнення ускладнень й подальшого прогресування перитоніту після проведеного оперативного втручання стало проведення планових (запланованих) релапаротомій (лапаротомій), лапаростомії, напіввідкритого та відкритого методу [5,25,26]. Суть методу полягає в тому, що після проведення класичної ліквідації джерела перитоніту, санації очеревини та інтестинальної інтубації, краї рани зашивають рідкими наскрізними швами через всі шари передньої черевної стінки не туго, а ледве стягуючи, зводячи краї, таким чином значно спрощуючи повторну, через 24 години під загальним знеболенням, ревізію та ретельну санацію очеревини [25]. При цьому відбувається зниження мікробного числа в перитонеальному ексудаті з кожним наступним втручанням та санацією [25,26].

При неускладненому перитоніті останнім часом надають перевагу малоінвазивним методам – відеолапароскопічні або лапароскопічно асистовані втручання [25,92]. Перевагами таких втручань є малотравматичність, короткий та легкий період реконвалесценції, а також при виконанні ресанацій – зменшується загроза післяопераційного утворення вентральної грижі [1,5,10,17,25].

У комплексному хірургічному лікуванні поряд із лапаростомією та програмованою релапаротомією, з метою післяопераційної санації черевної порожнини застосовується VAC-терапія [10,17,25,93].

Вагому частку неефективності проведеного лікування становлять розбіжності численних дослідників у галузі хірургії стосовно класифікації, діагностичних критеріїв та методик лікування цієї проблеми, незважаючи на існування регламентованих та загальноприйнятих протоколів лікування перитоніту, котрі також не завжди є ефективними, а розмаїття лікувальних тактик також не забезпечує абсолютної ефективності у лікуванні [2,5,10,17]. Тільки комплексний підхід, з урахуванням патогенетичних, імунологічних, метаболічних змін у пацієнтів із гострим дифузним перитонітом, й розробка нових методів впливу на ці ланки, зможуть дати бажаний результат та зменшення рівня летальності [2,3,5,10,17,19,20,25]. Тому й дослідження в галузі цього питання є вкрай необхідними та повинні бути направлені на уніфікацію методів, а також зменшення контраверсійних поглядів, котрі є лівовою часткою у парадигмі неефективності лікування пацієнтів із ГП.

ВИСНОВКИ

При проведенні аналізу літератури та досліджень можна сформулювати наступні висновки:

1. Використання лікувальної тактики при гострому дифузному перитоніті, яке включає раннє оперативне втручання, направлене на ліквідацію причини перитоніту, ефективну санацію зони ураження та її дренивання, забезпечує позитивний результат лікування.

2. Після проведеного лікування пацієнтів з гострим дифузним перитонітом спостерігаються зміни в загальному аналізі крові – зниження загальної кількості лейкоцитів на 25,04%, з них зниження паличкоядерних нейтрофілів на 46,43% в перші 24 години після оперативного лікування, при цьому спостерігалось зниження загальної кількості лейкоцитів. Рівні лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) у пацієнтів при поступленні складав у середньому $10,89 \pm 2,91$ ум.од., а вже через 24 години після проведеного оперативного втручання становив $- 5,51 \pm 0,49$; $p < 0,01$, та безпосередньо перед випискою доходив до фізіологічних величин.

3. При оцінці даних фібринолітичної активності плазми крові було виявлено, що після лікування значно зменшувалась сумарна фібринолітична активність плазми крові (СФА) на 31,6% за рахунок зменшення неферментативної фібринолітичної активності (НФА) на 20,3%, а також ферментативної фібринолітичної активності (ФФА) на 32,3%, з чого можна зробити висновок, що проведене лікування сприяє зниженню фібринолітичної активності до нормальних значень.

4. Оцінка показників протеолітичної активності крові у пацієнтів з дифузним перитонітом показала, що після проведеного лікування та закінчення перебування у стаціонарі у пацієнтів спостерігалось зниження активності лізису азоколу на 23,4% (з $0,77 \pm 0,06$ Е440/мл/год до $0,59 \pm 0,08$ Е440/мл/год; $p < 0,05$), хоча активність залишалася вищою за контроль ($p < 0,05$).

5. Отримані результати клінічних і лабораторних показників активності систем гемостазу та протеолізу на різних етапах лікування можуть стати підґрунтям для розробки методів корекції цих процесів.

Список використаної літератури

1. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, Hardcastle T, Abu-Zidan FM, Adesunkanmi AK, Ansaloni L, Bala M, Balogh ZJ, Beltrán MA, Ben-Ishay O, Biffi WL, Birindelli A, Cainzos MA, Catalini G, Ceresoli M, Che Jusoh A, Chiara O, Coccolini F, Coimbra R, Cortese F, Demetrashvili Z, Di Saverio S, Diaz JJ, Egiev VN, Ferrada P, Fraga GP, Ghnnam WM, Lee JG, Gomes CA, Hecker A, Herzog T, Kim JJ, Inaba K, Isik A, Karamarkovic A, Kashuk J, Khokha V, Kirkpatrick AW, Kluger Y, Koike K, Kong VY, Leppaniemi A, Machain GM, Maier RV, Marwah S, McFarlane ME, Montori G, Moore EE, Negroi I, Olaoye I, Omari AH, Ordonez CA, Pereira BM, Pereira Júnior GA, Pupelis G, Reis T, Sakakhushev B, Sato N, Segovia Lohse HA, Shelat VG, Søreide K, Uhl W, Ulrych J, Van Goor H, Velmahos GC, Yuan KC, Wani I, Weber DG, Zachariah SK, Catena F. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2017 Jul 10;12:29. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6. Erratum in: *World J Emerg Surg*. 2017 Aug 2;12:36. doi: 10.1186/s13017-017-0148-z. PMID: 28702076; PMCID: PMC5504840.
2. Біляєва ОО, Кароль ІВ. Частота перитоніту в залежності від його причин та розповсюдженості. *Клінічна хірургія*. 2021;88(3-4):54-7. doi: 10.26779/2522-1396.2021.3-4.54
3. Фомін ПД, Шаповал СД, Сидорчук РІ. Абдомінальний сепсис. Перитоніт – дискусійні та невирішені питання. *Сучасні медичні технології*. 2019; 2(41): 70-5. doi: 10.34287/MMT.2(41).2019.30
4. Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented. Management of secondary peritonitis*[Internet]. Munich: Zuckschwerdt; 2001. PMID: 21028753. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6950/>
5. Гринчук АФ. Диференційоване лікування хворих на поширений гострий перитоніт [дисертація]. Чернівці: Буковинський державний медичний університет; 2021. 234 с.

6. Полянський ІО, Москалюк ВІ. Персоналізований підхід до лікування гострого перитоніту на основі генетичних досліджень. Сучасні медичні технології. 2019; 2(41): 70-5. doi: 10.34287/MMT.2(41).2019.30
7. Henry S. Fraimow, Annette C. Reboli, in Critical Care Medicine: Principles of diagnosis and management in the adult [Internet]. 3rd ed. New Jersey; 2008. 1776 p. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04841-5.X5001-8>
8. Mishra SP, Tiwary SK, Mishra M, Gupta SK. An introduction of Tertiary Peritonitis. J Emerg Trauma Shock. 2014 Apr;7(2):121-3. doi: 10.4103/0974-2700.130883. PMID: 24812458; PMCID: PMC4013728.
9. Robert Orenstein, Chapter 10 - Select Gastrointestinal and Hepatobiliary Infections, Editor(s): Zelalem Temesgen, A Rational Approach to Clinical Infectious Diseases [Internet]. Elsevier; 2022. 132-145 p. ISBN 9780323695787. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-69578-7.00010-7>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323695787000107>)
10. Ковальчук АА. Концептуальні питання стратегії мініінвазивного лікування гострого перитоніту [дисертація]. Тернопіль: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; 2023. 214 с.
11. Дроняк ММ, Дроняк ВМ. Критерії діагностики абдомінального сепсису в пацієнтів з післяопераційним перитонітом, спричиненим неспроможністю швів шлунково-кишкового тракту[Інтернет]. Art of medicine [Інтернет].2022; 4(10): 48-52. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/artmed_2022_4_10
12. Кравець ОВ, Мисловський ІА, Попадинець ВМ. Хірургічні аспекти перитонеального діалізу: профілактика, діагностика та лікування ускладнень. Український медичний часопис. 2018; 3(2): 40-43.
13. Біляєва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ. Причини незадовільних результатів діагностики перитоніту на догоспітальному етапі. Український медичний часопис. 2021; 4(144): 1-4. Доступно на: doi: 10.32471/umj.1680-3051.144.214004

14. Колосович ІВ, Чемоданов ПВ, Запольська КМ, Бондарчук ОЛ. Особливості перебігу бактеріального перитоніту при ускладнених перфорацією виразках дванадцятипалої кишки. Український журнал хірургії. 2011;1 (10):49–53.
15. Матвійчук ОБ. Інтенсивна терапія третинного перитоніту, Український журнал хірургії. 2012; 4 (19):41–43.
16. Brian J Daley, MD, MBA, FACS, FCCP, CNSC; Peritonitis and Abdominal Sepsis [Internet]. 2024. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/180234-overview?form=fpf#a4>
17. Чурпій ІК. Характеристика мікробного пейзажу перитонеального ексудату у хворих на третинний перитоніт. Чурпій ІК, Шпитальна хірургія. 2014; 1:86–87. Доступно на: <https://doi.org/10.11603/1681-2778.2014.1.4377>
18. Courtney M. Townsend, B. Marc Evers, R. Daniel Beauchamp, Kenneth L. Mattox Sabiston textbook of surgery. 20th ed. Elsevier: Philadelphia; 2017. 2136 p.
19. Hajira Basit, Alexander Pop, Ahmad Malik, Sandeep Sharma, Fitz-Hugh-Curtis Syndrome, 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499950/>
20. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. World J Gastroenterol. 2009 Mar 7;15(9):1042-9. Available from: doi: 10.3748/wjg.15.1042. PMID: 19266595; PMCID: PMC2655193.
21. Møller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Ascites: pathogenesis and therapeutic principles. Scand J Gastroenterol. 2009;44(8):902-11. doi: 10.1080/00365520902912555. PMID: 19479632.
22. Демкович ОП. Оптимізація перитонеального лаважу у хворих на загальний перитоніт [дисертація]. Київ: Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика; 2020. 161 с.
23. Андрющенко ВП, Федоренко СТ, Андрющенко ДВ. Гострий гнійний поширений перитоніт: провідні компоненти сучасної хірургічної тактики. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2012; 11(2):91-93.

24. Андрющенко ВП. Програмована та вимушена лапротомія у невідкладній абдомінальній хірургії; В.П. Андрющенко, С.Т. Федоренко, Л.Р. Чайковська, Харківська хірургічна школа. 2006; 1:137—140.
25. Кононенко МГ. Матеріали до лекцій на тему «Перитоніт». Суми: Сумський державний університет. 2017; 116 с.
26. Мороз ПВ. Особливості розвитку, перебігу та лікування хворих на гострий перитоніт при різних варіантах модифікації гена IL-1 β (-511C/T) [дисертація]. Чернівці: ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет"; 2017-12-27. 0418U002001.
27. Циганенко АЯ, Коваленко НІ, Косілова ОЮ, Головіна ОО. Антибіотикорезистентність E.coli – збудника перитоніту. Харківська хірургічна школа. 2012; 2:77–79.
28. F. Charles Brunicaardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, Schwartz's principles of surgery, eleventh edition, Volume 1; 140-145
29. Puyana JC, Pellegrini JD, De AK, Kodys K, Silva WE, Miller CL. Both T-helper-1- and T-helper-2-type lymphokines are depressed in posttrauma anergy. J Trauma. 1998;44(6):1037-1045; discussion 1045-1036
30. Faist E, Schinkel C, Zimmer S, Kremer JP, Von Donnersmarck GH, Schildberg FW. Inadequate interleukin-2 synthesis and interleukin-2 messenger expression following thermal and mechanical trauma in humans is caused by defective transmembrane signalling. J Trauma. 1993;34(6):846-853; discussion 853-844.
31. Neidhardt R, Keel M, Steckholzer U, et al. Relationship of interleukin-10 plasma levels to severity of injury and clinical outcome in injured patients. J Trauma. 1997;42(5):863-870; discussion 870-861
32. Kasai T, Inada K, Takakuwa T, et al. Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock. Res Commun Mol Pathol Pharmacol. 1997;98(1):34-42
33. Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. Ann Intensive Care. 2012;2(1):27. doi: 10.1186/2110-5820-2-27

34. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2711-2719. doi: 10.1172/JCI62423
35. Bertheloot D, Latz E. HMGB1, IL-1alpha, IL-33 and S100 proteins: dual-function alarmins. *Cell Mol Immunol*. 2017;14(1):43-64. doi: 10.1038/cmi.2016.34
36. Fontaine M, Lepape A, Piriou V, Venet F, Friggeri A. Innate danger signals in acute injury: From bench to bedside. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35(4):283-292. doi: 10.1016/j. accpm.2015.10.009
37. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Ann Rev Immunol*. 2011;29: 139-162. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101323
38. Yang H, Hreggvidsdottir HS, Palmblad K, et al. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11942-11947. doi: 10.1073/pnas.1003893107
39. Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. *J Leukoc Biol*. 2013;93(6):865-873. doi: 10.1189/jlb.1212662
40. Wang L, Liebman MN, Wang X. Roles of mitochondrial DNA signaling in immune responses. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1038:39-53. doi: 10.1007/978-981-10-6674-0_4
41. Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ, Pickkers P. Danger in the intensive care unit: DAMPs in critically ill patients. *Shock*. 2016;45(2):108-116. doi: 10.1097/SHK.0000000000000506
42. Quintana FJ, Cohen IR. Heat shock proteins as endogenous adjuvants in sterile and septic inflammation. *J Immunol*. 2005;175(5):2777-2782.
43. Guisasola MC, Alonso B, Bravo B, Vaquero J, Chana F. An overview of cytokines and heat shock response in poly- traumatized patients. [Published online ahead of print November 3, 2017.] *Cell Stress Chaperones*. doi: 10.1007/ s12192-017-0859-9

44. Marques F.Z., Mackay C.R., Kaye D.M. (2018) Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nat. Rev. Cardiol.* 15(1): 20–32. doi: 10.1038/nrcardio.2017.120.
45. Moreth K, Iozzo RV, Schaefer L. Small leucine-rich proteoglycans orchestrate receptor crosstalk during inflammation. *Cell Cycle.* 2012;11(11):2084-2091. doi: 10.4161/cc.20316
46. Chen G, Zhang D, Fuchs TA, Manwani D, Wagner DD, Frenette PS. Heme-induced neutrophil extracellular traps contribute to the pathogenesis of sickle cell disease. *Blood.* 2014;123(24):3818-3827. doi: 10.1182/blood-2013-10-529982
47. Haimovich B, Reddell MT, Calvano JE, et al. A novel model of common Toll-like receptor 4- and injury-induced transcriptional themes in human leukocytes. *Crit Care.* 2010;14(5):R177. doi: 10.1186/cc9283
48. McGhan LJ, Jaroszewski DE. The role of toll-like receptor-4 in the development of multi-organ failure following traumatic haemorrhagic shock and resuscitation. *Injury.* 2012;43(2): 129-136. doi: 10.1016/j.injury.2011.05.03
49. Qian C, Cao X. Regulation of Toll-like receptor signaling pathways in innate immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1283:67-74. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06786.x
50. Ulrichts P, Bovijn C, Lievens S, Beyaert R, Tavernier J, Peelman F. Caspase-1 targets the TLR adaptor Mal at a crucial TIR-domain interaction site. *J Cell Sci.* 2010;123(pt 2): 256-265. doi: 10.1242/jcs.05600
51. Ulrichts P, Bovijn C, Lievens S, Beyaert R, Tavernier J, Peelman F. Caspase-1 targets the TLR adaptor Mal at a crucial TIR-domain interaction site. *J Cell Sci.* 2010;123(pt 2): 256-265. doi: 10.1242/jcs.056002
52. Lahiri R, Derwa Y, Bashir Z, et al. Systemic inflammatory response syndrome after major abdominal surgery predicted by early upregulation of TLR4 and TLR5. *Ann Surg.* 2016;263(5):1028-1037. doi: 10.1097/SLA.0000000000001248
53. Anderson R (2003). "Manipulation of cell surface macromolecules by flaviviruses". *Advances in Virus Research.* 59: 229–74. doi:10.1016/S0065-3527(03)59007-8. ISBN 9780120398591. PMC 7252169

54. Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J. Pentraxin 3(PTX 3): an endogenous modulator of the inflammatory response. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:920517. doi: 10.1155/2012/920517
55. Kleber C, Becker CA, Schmidt-Bleek K, Schaser KD, Haas NP. Are pentraxin 3 and transsignaling early markers for immunologic injury severity in polytrauma? A pilot study. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(9):2822-2830. doi: 10.1007/s11999-013-2922-x
56. Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and immune responses to surgery and their clinical impact. *Ann Surg.* 2016;264(1):73-80. doi: 10.1097/SLA.0000000000001691
57. Yang Y, Bazhin AV, Werner J, Karakhanova S. Reactive oxygen species in the immune system. *Int Rev Immunol.* 2013;32(3):249-270. doi: 10.3109/08830185.2012.7551
58. Preiser JC. Oxidative stress. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(2):147-154. doi: 10.1177/0148607111434963
59. C. N, Cunningham-Bussell A. Beyond oxidative stress: an immunologist's guide to reactive oxygen species. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:349-361.
60. Tschopp J, Schroder K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):210-215. doi: 10.1038/nri2725
61. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Anti-oxid Redox Signal.* 2014;20(7):1126-1167. doi: 10.1089/ars.2012.5149
62. Waters JP, Pober JS, Bradley JR. Tumour necrosis factor in infectious disease. *J Pathol.* 2013;230(2):132-147. doi: 10.1002/path.4187
63. Khalil AA, Hall JC, Aziz FA, Price P. Tumour necrosis factor: implications for surgical patients. *ANZ J Surg.* 2006;76(11): 1010-1016. doi: 10.1111/j.1445-2197.2006.03921.x
64. Di Paolo NC, Shayakhmetov DM. Interleukin 1alpha and the inflammatory process. *Nat Immunol.* 2016;17(8):906-913. doi: 10.1038/ni.3503

65. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(14):3720-3732. doi: 10.1182/blood-2010-07-273417
66. Sitia R, Rubartelli A. The unconventional secretion of IL-1 β : handling a dangerous weapon to optimize inflammatory responses. [Published online ahead of print April 4, 2018.] *Semin Cell Dev Biol*. doi: 10.1016/j.semcdb.2018.03.011
67. Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D., Kostura M.J. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 β processing in monocytes. *Nature*. 1992;356(6372):768–774. doi: 10.1038/356768a0
68. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Дослідження змін функціонального стану серцево-судинної системи у хворих із перитонітом. *Клінічна хірургія*. 2020; 87(11-12):23-7. Доступно за посиланням: <http://lib.inmeds.com.ua:8080/jspui/handle/lib/3585>
69. Thornberry N.A., Bull H.G., Calaycay J.R., Chapman K.T., Howard A.D., Kostura M.J. A novel heterodimeric cysteine protease is required for interleukin-1 β processing in monocytes. *Nature*. 1992;356(6372):768–774. doi: 10.1038/356768a0
70. Rothman J.E. Mechanisms of intracellular protein transport. *Nature*. 1994;372(6501):55–63. doi: 10.1038/372055a0.
71. Nickel W., Rabouille C. Mechanisms of regulated unconventional protein secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009;10(February (2)):148–155. doi: 10.1038/nrm2617.
72. Qu Y., Franchi L., Nunez G., Dubyak G.R. Nonclassical IL-1 β secretion stimulated by P2X7 receptors is dependent on inflammasome activation and correlated with exosome release in murine macrophages. *J Immunol*. 2007;179(3):1913–1925. doi: 10.4049/jimmunol.179.3.1913.
73. MacKenzie A., Wilson H.L., Kiss-Toth E., Dower S.K., North R.A., Surprenant A. Rapid secretion of interleukin-1 β by microvesicle shedding. *Immunity*. 2001;15(5):825–835. doi: 10.1016/s1074-7613(01)00229-1

74. Harris J., Hartman M., Roche C., Zeng S.G., O'Shea A., Sharp F.A. Autophagy controls IL-1 β secretion by targeting pro-IL-1 β for degradation. *J Biol Chem.* 2011;286(11):9587–9597. doi: 10.1074/jbc.M110.202911
75. HUGO Gene Nomenclature Committee, HGNC:16412
76. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(February (2)):99–109. doi: 10.1038/nrmicro2070.
77. Fink S.L., Cookson B.T. Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol.* 2006;8(November (11)):1812–1825. doi: 10.1111/j.1462-5822.2006.00751.x.
78. Lopez-Castejon G, Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 β secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011 Aug;22(4):189-95. doi: 10.1016/j.cytogfr.2011.10.001. Epub 2011 Oct 22. PMID: 22019906; PMCID: PMC3714593.
79. Біляєва ОО, Кароль ІВ, Крижевський ВВ, Осадча ОІ, Динаміка показників оксидантно-антиоксидантних реакцій у післяопераційному періоді у хворих на поширений перитоніт. *Хірургія дитячого віку.* 2024; 1(82): 108-5.
80. Гребеник ЛІ, Висоцький ІЮ. КУРС ЛЕКЦІЙ З БІОХІМІЇ. Суми: СумДУ. 2011; 72с.
81. Губський Ю.І. Біологічна хімія. Київ: Нова книга. 2007; 656 с.
82. І.В. Чорна, І.Ю.Висоцький, Клінічна ензимологія. Ензимодіагностика. Навчальний посібник. Суми: СумДУ. 2013; 243с.
83. Кавин ВО. Лікування хворих з гострим перитонітом та показники тяжкості їх стану. *Клінічна хірургія.* 2008; (4–5):15–16.
84. Малий ВП., Чуйков ЛІ., Чуйков МЛ. Діагностика сепсису (дискусійні аспекти проблеми). *Лабораторна діагностика.* 2005; 1 (31): 13–19.
85. Сипливий ВО, Дронов ОІ, Конь КВ, Д. В. Євтушенко. Оцінка важкості стану хірургічного хворого[посібник]. Київ : Майстерня Книги; 2009. 128с.

86. Moore L.J., Todd S.R. (2017) Common Problems in Acute Care Surgery. Springer Int. Publ., 507 p
87. Biliaieva O.O., Karol I.V. (2020) Doslidzhennia zmin funktsionalnoho stanu sertsevo-sudynnoi systemy u khvorykh iz perytonitom. Klinichna khirurhiia, (11–12): 23–27. DOI:10.26779/2522-1396.2020.11-12.23.
88. Кононенко МГ, Даниленко ІА, Кащенко ЛГ та ін. Перитоніт: інтестинальна інтубація . Харківська хірургічна школа. 2014;3 (66): 63–66.
89. <https://reference.medscape.com/guide/medical-calculators> - шкала MODS для прогнозування ризику смертності у пацієнтів з поліорганною недостатністю.
90. <https://clincalc.com/icumortality/sapsii.aspx> - шкала SAPS II – для оцінки фізіологічних розладів організму.
91. Neidhardt J.H., Kraft F., Morin A. Et al. Le traitement«a ventre ouvert» de certaines peritonites et infections parietales abdominales graves // Lyon. Chir. . 1979. .vol. 75. - № 4. - p. 272 . 274
92. Бойко ВВ, Криворучко ІА, Повеличенко МС, Іванова ЮВ. Хірургічне лікування хворих з урахуванням прогнозу перебігу абдомінального сепсису. Харківська хірургічна школа. 2014;3 (66):54–58
93. De Caridi, Giovanni; Serra, Raffaele; Massara, Mafalda; Barone, Mario; Grande, Raffaele; Butrico, Lucia; Mastroroberto, Pasquale; de Franciscis, Stefano; Monaco, Francesco (2016-10). VAC therapy for the treatment of complex wounds after cardio-thoracic surgery: VAC therapy in cardio-thoracic surgery. International Wound Journal . T. 13, № 5. с. 759—762.
94. Stevens P. (2009). Vacuum-assisted closure of laparostomy wounds: a critical review of the literature. International wound journal, 6(4), 259–266. <https://doi.org/10.1111/j.1742-481X.2009.00614.x>
95. Horwood, J., Akbar, F., & Maw, A. (2009). Initial experience of laparostomy with immediate vacuum therapy in patients with severe peritonitis. Annals of the Royal College of Surgeons of England, 91(8), 681–687. <https://doi.org/10.1308/003588409X12486167520993>

96. Rubicondo, C., Lovece, A., Pinelli, D., Indriolo, A., Lucianetti, A., & Colledan, M. (2020). Endoluminal vacuum-assisted closure (E-Vac) therapy for postoperative esophageal fistula: successful case series and literature review. *World Journal of Surgical Oncology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12957-020-02073-6>
97. J. Larry Jameson, Dennis L. Kasper, Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo. *Harrison's principles of internal medicine*. 20th ed. Vol. 1. McGraw-Hill Education: the United States. 2018; 3790 p.
98. Koç TR, Tarhan ÖR, Sarıcık B. Effects of peritoneal lavage and dry cleaning on bacterial translocation in a model of peritonitis developed using cecal ligation and puncture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018;24(4):281-86.
99. Hesami MA, Alipour H, Daylami HN, Alipour B, Bazargan-Hejazi S, Ahmadi A. Irrigation of Abdomen With Imipenem Solution Decreases Surgical Site Infections in Patients With Perforated Appendicitis: A Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2014;16(4): e12732.
100. Elsisy AA, Hagag MG, Ewida MM. The effect of peritoneal lavage with a mixture of lincomycin-gentamicin on postoperative infection in cases of colorectal cancer surgery. *Menoufia Med J*. 2017;30:393-9. doi: 10.4103/1110-2098.215454