

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІНИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І.ПИРОГОВА**

На правах рукопису

ГУДЗЬ МАКСИМ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 616.155:616.346.2-002

**ДИНАМІКА ІМУНО-ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ
В ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ ТА ВИБОРІ ЛІКУВАЛЬНОЇ
ТАКТИКИ
ГНІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ**

14.01.03- хірургія

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

**Науковий керівник:
завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії
Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України,
доктор медичних наук, доцент
Саволюк Сергій Іванович**

Вінниця – 2016

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	13
1.1 Медико-соціальні та діагностичні аспекти прогнозування перебігу та розвитку ускладнень, комплексного лікування і реабілітації хворих на гнійний перитоніт.....	13
1.2. Сучасні підходи та концепції реалізації хірургічного лікування хворих на розповсюджений гнійний перитоніт.....	18
1.3. Невирішені питання забезпечення інтенсивного періопераційного медикаментозного супроводу хворих на гнійний перитоніт.....	29
РОЗДІЛ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ....	37
2.1. Клінічна характеристика хворих на гнійний перитоніт на основі використання існуючих прогностичних та оціночних бальних систем та традиційних і оптимізованих алгоритмів їх періопераційної курації.....	38
2.2. Характеристика методів дослідження.....	50
2.2.1. Метод клінічного спостереження хворих з оцінкою важкості стану за прогностичними бальними шкалами.....	50
2.2.2 Метод лабораторного дослідження біологічних середовищ....	51
2.3. Інструментальні методи: ультрасонографічний, ендоскопічний, лапароскопічний, рентгенологічний.....	55
2.4. Патоморфологічний метод.....	57
2.5 Статистичний метод обробки отриманої інформації.....	58
РОЗДІЛ 3. ЗАКОНОМІРНОСТІ ВИХІДНИХ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНИХ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ІМУНО-ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ, ЕНДОТОКСИКОЗУ, ЦИТОПАТИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАКРОФАГІВ ОЧЕРЕВИНИ.....	60
3.1 Зміни показників імуно-цитокінового профілю, ендотоксикозу,	

цитопатичної гіпоксії в залежності від стадії гнійного перитоніту.....	60
3.2 Зміни показників імунно-цитокінового профілю та ендотоксикозу в залежності від поширення гнійного перитоніту.....	71
3.3 Морфологічні зміни очеревини та активності макрофагів очеревини в залежності від стадії гнійного перитоніту.....	79
РОЗДІЛ 4. ОЦІНКА ТЕРМІНІВ ТА ДИНАМІКИ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУНО-ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ТА МАРКЕРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАКРОФАГІВ ОЧЕРЕВИНИ ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ.....	85
4.1 Оцінка змін імунно-цитокінового профілю та маркерів ендотоксикозу у хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП.....	85
4.2 Оцінка змін показників імунно-цитокінового профілю, маркерів ендотоксикозу у хворих контрольної групи з токсичною стадією гнійного перитоніту.....	96
4.3 Оцінка змін імунно-цитокінового профілю, маркерів ендотоксикозу у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП.....	106
4.4 Оцінка, термінів та динаміки відновлення імунно-цитокінового профілю, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих на гнійний перитоніт контрольної групи, яким проводились РЛ.....	116
4.5 Динаміка морфологічних змін очеревини та активності макрофагів очеревини на тлі використання традиційної тактики лікування ГП....	127
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ОПТИМІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ НА ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ, ТЕРМІНІВ ТА ДИНАМІКИ ВІДНОВЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУНО-ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ, МАРКЕРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАКРОФАГІВ ОЧЕРЕВИНИ.....	133
5.1 Оцінка змін імунно-цитокінового-профілю, маркерів ССЗВ та ендотоксикозу, цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з реактивною стадією ГП.....	134

5.2 Оцінка змін імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу у хворих основної групи з токсичною стадією ГП.....	143
5.3 Оцінка змін імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу у хворих основної групи з термінальною стадією ГП..	154
5.4 Оцінка термінів та динаміки відновлення імунно-цитокінового профілю, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих на ГП основної групи, яким проводились РЛ.....	164
5.5 Динаміка морфологічних змін очеревини та активності макрофагів очеревини на тлі використання оптимізованої тактики лікування ГП..	178
РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ КОНТРОЛЬНОЇ ТА ОСНОВНОЇ ГРУП.....	186
6.1 Порівняльний аналіз показників імунно-цитокінового профілю, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної і основної групи з реактивною стадією ГП.....	186
6.2 Порівняльний аналіз показників імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної і основної групи з токсичною стадією ГП.....	194
6.3 Порівняльний аналіз показників імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної і основної групи з термінальною стадією ГП....	203
6.4 Порівняльний аналіз показників імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної і основної групи яким виконувались повторні оперативні втручання....	213
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	225
ВИСНОВКИ.....	241
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	243
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	245
ДОДАТКИ.....	275

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- CD 16 – NK - клітини
 CD 19 –В- лімфоцити
 CD 25 – лімфоцити що мають високо афінний рецептор до інтерлейкіну-2
 CD 3 – Т-лімфоцити
 CD 4 – Т-хелпери
 CD 8 – Т- супресори
 CD 95 –рецептор опосередкованого апоптозу лімфоцитів
 СОHb – карбоксигемоглобін
 Eг – еритроцити
 Hb - гемоглобін
 IgG – імуноглобулін G, IgM- імуноглобулін M, IgA–імуноглобулін A
 MtHb - метгемоглобін
 ВЛС – відеолапароскопічна санація
 ГП – гнійний перитоніт
 ІЛ – 6 – інтерлейкін – 6, ІЛ- 2 – інтерлейкін – 2, ІЛ-1 – інтерлейкін -
 1,ІЛ-4 – інтерлейкін - 4
 ІРІ (CD4/CD8) - імунорегуляторний індекс
 ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації
 МШІ – Мангеймський індекс перитоніту
 МСМ – молекули середньої маси
 РЛ – релапаротомія
 СПОН – синдром поліорганної недостатності
 СРП – реактивний протеїн
 ССЗВ – синдром системної запальної відповіді
 ТНФ-α– тумор некротичний фактор– альфа
 ШЗЕ – швидкість зсідання еритроцитів
 ГСУ – гнійно-септичні ускладнення перитоніту
 PS – частота пульсу
 САТ - систолічний артеріальний тиск

ВСТУП

Актуальність теми. Перитоніт є одним із найбільш тяжких ускладнень захворювань та пошкоджень органів черевної порожнини і стабільно посідає провідне місце в структурі хірургічної летальності, яка коливається від 1,3% при місцевому до 80% при розповсюдженому гнійному перитоніті (ГП), при токсичній і термінальній стадії ГП – 25-30%, в випадку прогресування СПОН – 60-87% (Полянський І.Ю. та співавт., 2008, 2010, 2014, Матвійчук Б.О. та співавт., 2009, 2010, 2013; Андрющенко В.П. та співавт., 2010, 2013; Польовий В.П. та співавт., 2012, 2013; Ruttinger D. et al., 2012; Seguin P. et al., 2012; Kopterides P., Tsangaris I., 2012).

Використання сучасних досягнень інтенсивної терапії, агресивна хірургічна тактика, впровадження малоінвазивних інтервенційних діагностично-лікувальних технологій для лікування хворих з ГП не призвело до суттєвого покращення результатів, що й підтримує зацікавленість науковців до розробки інноваційних принципів лікування хворих з ГП (Березницький Я.С. та співавт., 2010, Верхулецкий І.Е. и соавт., 2009; Иванова Ю.В., Гусак І.В., 2009; Черний В.І. и соавт., 2009, Рылов А.І., 2010; Бойко В.В. и соавт., 2011, 2012; Бондарев В.І. и соавт., 2011; Мунтян С.О. та співавт., 2012; Ueno S. et al., 2010).

Сучасні класифікаційні критерії розповсюдженості запального процесу по очеревині (місцевий – відмежований та невідмежований, дифузний, загальний) виходять з етіологічних чинників, анатомічних факторів локалізації, характеру перитонеального ексудату, наявності локальних перитонеальних і екстраабдомінальних та системних (органних та поліорганних) ускладнень (Криворучко І.А., Тесленко С.Н., 2009). Підходи до класифікації стадій перитоніту, оцінки важкості стану та систем прогнозування перебігу та розвитку ускладнень у хворих з ГП мають бути вдосконалені на основі оцінки вихідних та динамічних змін імунологічної

реактивності (Грінчук Ф.В. та співавт., 2010; Білоокий В.В. та співавт., 2009; Шаповал С.Д та співавт., 2009; Бойко В.В. и соавт., 2011; Бондарев Р.В. та співавт., 2012; Кришень В.П. та співавт., 2013), які відіграють вирішальне значення в якості основного фонового та пускового стану, на тлі якого здійснюється реалізація всіх ініціальних механізмів системного запалення з фінальною стадією у вигляді розвитку та прогресування ознак органної дисфункції внаслідок наростання ендогенної токсемії, яка є основним компонентом патогенезу ГП (Бондарев Р.В. та співавт., 2009; Василюк С.М. та співавт., 2009; Сипливий В.О. і співавт., 2009; Чурпій І.К. і співав., 2009, 2013; Finney S.J. et al., 2012). Саме вираженість проявів ендогенної токсемії визначає госпітальну важкість пацієнта, і вона є відповідальною за стабільно високі показники загальної та післяопераційної летальності у хворих на розповсюджені форми гнійного перитоніту. Це обумовлює необхідність подальшого поглибленого вивчення патогенетичних механізмів розвитку синдрому ендогенної токсемії, який, за умови ГП поєднує біохімічний, імунологічний, запальний та мікробний компоненти, які здатні провокувати не тільки органну дисфункцію, але й дисфункцію клітин, зокрема крові, з реалізацією в апоптоз (Кавин В.О., 2009; Гомоляко І.В., Смирнова Л.М., 2010; Іващук О.І. та співавт., 2010; Ігрунова К.М. та співавт., 2011; Derive M. et al., 2012; Hartman H. et al., 2012; Kleijn L. et al., 2012; Santos S.S. et al., 2012; Дронов О.І. та співавт., 2010; 2012; Максим'юк В.В. і співавт., 2012).

Розробка сучасної концепції про імунний дистрес-синдром дозволяє екстраполювати стадійність та фазність змін імунологічної реактивності з позиції аналізу складних взаємовідносин сигнальних цитокінів та їх локальних та системних ефектів на етапність прогресування запального процесу по очеревині (Нестеренко А.Н. и соавт, 2011; Скрипинець Ю.П. та співавт., 2009; Fortin C.F. et al., 2010; Seitz D.H. et al., 2011; Esen F. et al., 2012; Dinh T.N. et al., 2012; Ramakers B.P. et al., 2012, Полянський І.Ю. та співавт., 2014).

Важливим і відкритим залишається питання вибору лікувальної тактики,

спрямованої на корекцію ендотоксикозу, імунного дисбалансу при ГП (Дужий І.Д. та співав., 2013). Вважається, що корекція ендотоксемії потребує повторної адекватної санації черевної порожнини в програмованому режимі з обговоренням методів її реалізації та оцінкою їх ефективності (Кондратенко П.Г., Кочетов Е.А., 2011; Акперов И.А., Мартыненко А.П., 2013; Иващенко А.В., 2013; Криворучко І.А. та співавт., 2013; Сипливый В.А. и соавт., 2008, 2009, 2013; Dong Z. et al., 2010; Regner J.L. et al., 2012). Тому моніторинг компонентів ендогенної токсемії кількісними методами є актуальною проблемою клінічної хірургії, оскільки дозволить вчасно коригувати лікувальну тактику.

Реалізація поставлених завдань наукового дослідження, присвяченого аспектам ранньої діагностики, передопераційного прогнозування перебігу та розвитку органних та гнійно-септичних післяопераційних ускладнень ГП і визначення принципів оптимальної лікувальної тактики, методів її безпечної реалізації, є, наразі, своєчасним та актуальним, оскільки виходить з потреб сучасного етапу розвитку клінічної хірургії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова 2011-2015рр. "Розробка комплексних лікувальних програм та вдосконалення методів профілактики ускладненого перебігу ургентної патології органів гепатопанкреатобіліарної зони" (№ державної реєстрації 0111U006665).

Автор є співвиконавцем представленої кафедральної НДР.

Тема дисертації затверджена Проблемною комісією НАМН та МОЗ України "Хірургія" (протокол № 3 від 20 травня 2014р.).

Мета дослідження: підвищити ефективність хірургічного лікування гнійного ГП шляхом прогнозування перебігу та ранньої діагностики його ускладнень, об'єктивізації показів до повторної оперативної корекції та диференційованого вибору лікувальної тактики за рахунок спостереження

динаміки показників імунно-цитокінового профілю.

Завдання дослідження.

1. Провести аналіз результатів хірургічного лікування, структури та характеру ускладнень у хворих з ГП в залежності від стадії та поширеності процесу по очеревині з метою визначення чинників, які обумовлюють незадовільні наслідки лікування.

2. Вивчити передопераційні зміни показників імунно-цитокінового профілю та функціональної активності макрофагів очеревини у хворих на ГП в залежності від стадії та поширеності процесу по очеревині та наявності ускладнень.

3. Оцінити терміни та динаміку відновлення показників імунно-цитокінового профілю та функціональної активності макрофагів очеревини на тлі реалізації традиційних методів періопераційної консервативної терапії, відкритих методів хірургічного лікування у хворих на ГП.

4. Встановити діагностичну та прогностичну цінність показників імунно-цитокінового профілю та групи патологічних сполук гемоглобіну для можливості їх використання в якості предикторів диференціації стадій та форм ГП, ускладненого перебігу та розвитку післяопераційних ускладнень з оцінкою ефективності періопераційної консервативної терапії та обраної тактики та методів хірургічного лікування.

5. Визначити ефективність використання розробленої лікувально-профілактичної програми та індивідуалізації вибору тактичних і хірургічних рішень для хворих на ГП порівняно з традиційними технологіями на основі аналізу результатів консервативного та хірургічного лікування.

Об'єкт дослідження: стадія та поширеність гнійного запалення очеревини через ургентну абдомінальну патологію.

Предмет дослідження: імунний статус, цитокіновий профіль, ендотоксемія, функціональна активність макрофагів очеревини, прогнозування перебігу та ускладнень, вибір лікувальної тактики та оцінка її ефективності у хворих на ГП.

Методи дослідження – клінічне спостереження за хворими; визначення основних показників гомеостазу організму, ендотоксикозу та ССЗВ; імунного статусу, патоморфологічний метод; інструментальні методи (рентгенологічний, ультрасонографічний; комп'ютерної томографії, ендоскопічний, лапароскопічний), статистичний аналіз.

Наукова новизна дослідження:

1. Визначений ступінь впливу зміни імунно-цитокінового профілю та функціонального статусу макрофагів очеревини на післяопераційний перебіг, частоту періопераційних ускладнень і результати хірургічного лікування хворих на гнійний перитоніт в залежності від стадії та поширеності процесу по очеревині.

2. Вивчені особливості та закономірності зміни показників імунно-цитокінового профілю та ступеня дисфункції перитонеальних макрофагів у хворих на гнійний перитоніт в залежності від стадії та поширеності процесу по очеревині, наявності післяопераційних органних і гнійно-септичних ускладнень.

3. Вперше встановлені строки відновлення порушень імунно-цитокінового профілю та функціональної активності перитонеальних макрофагів у хворих на гнійний перитоніт в залежності від складу періопераційної консервативної терапії, методів хірургічної тактики (РЛ та мініінвазивна відеолапароскопічна санація) та чинники, що впливають на швидкість ліквідації цих зсувів.

4. Доведена можливість використання окремих показників імунно-цитокінового профілю і пов'язаних із ними маркерів цитопатичної гіпоксії та ендотоксикозу в якості діагностичних тестів диференціації стадії гнійного перитоніту, прогностичних предикторів схильності до післяопераційного прогресування, ускладненого та неускладненого післяопераційного перебігу, органних і гнійно-септичних ускладнень.

5. Запропонована патогенетично обґрунтована цілеспрямована корекція змін імунно-цитокінового профілю і пов'язаних з ними метаболічних порушень у залежності від прогнозованого ризику післяопераційних ускладнень ГП.

6. Здійснена оцінка ступеня післяопераційної безпеки відкритих та малоінвазивних (відеолапароскопічних) методів первинної та повторної хірургічної корекції гнійного перитоніту та його ускладнень з позиції їх впливу на імунно-цитокіновий профіль та прогнозований ризик ускладнень в післяопераційному періоді.

Практичне значення одержаних результатів. На основі результатів проведених досліджень оптимізовано схему ведення перед- та післяопераційного періодів у хворих з ГП.

Впровадження в хірургічну практику методів діагностики ГП, розроблених методик у комплексному лікуванні ГП дозволило проводити оперативні втручання в умовах компенсації імунно-цитокінового статусу, знизити кількість ускладнень в післяопераційному періоді та загальну летальність на 7,4%, сприяло скороченню термінів лікування та надало підстави для використання розробленого пристрою для дренивання, методик локальної направленої імюнокорекції та ведення післяопераційного періоду у хворих з ГП, дає підстави для широкого застосування в клінічній практиці.

Теоретичні положення дисертаційної роботи увійшли в курс лекцій та практичних занять на кафедрі хірургії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова.

Запропоновані схеми впроваджено і застосовуються в роботі хірургічних відділень Вінницької міської лікарні швидкої медичної допомоги, Військово-медичного центру Центрального регіону МО України, 1 міської лікарні м. Вінниці, Козятинської районної лікарні Вінницької області.

Особистий внесок здобувача. Внесок автора є основним і полягає в виборі напрямку, об'єму і методів дослідження. Здобувачем сформульована мета та завдання дослідження, проведено аналіз літературних джерел, патентно-інформаційний пошук. Пошукувач приймав участь у передопераційній підготовці хворих і провів або був асистентом у 65% оперативних втручань. Проводив аналіз і систематизацію результатів лікування хворих, узагальнення та статистичну обробку отриманих

результатів, написав розділи дисертації, сформулював висновки та практичні рекомендації, які впроваджені в клінічну практику. В деклараційних патентах та статтях, які виконані в співавторстві і відображені в періодичних виданнях, основний внесок зроблено автором.

Апробація результатів дисертації. Основні положення наукової праці викладені на XXIII з'їзді хірургів України (м.Київ, 2015р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Гострий перитоніт у сучасній хірургії" (м.Чернівці 2012р.), III науково-практичній конференції "Цукровий діабет та його хірургічні ускладнення" (м.Вінниця, 2014р.), науково – практичних конференціях молодих учених Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, 2014р., 2015р., 2016р.), IV з'їзді спеціалістів медицини невідкладних станів та медицини катастроф (м.Київ 2016р.), конференції з міжнародною участю “Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії” (м.Вінниця 2016р.), конференції з міжнародною участю "Мініінвазивні технології в ургентній абдомінальній хірургії" (м.Тернопіль 2016р.).

Публікації. За темою дисертації надруковано 8 наукових праць, з них 5 статей – у фахових виданнях, затверджених ДАК України (1 наукометрична), 3 у збірниках праць науково–практичних конференцій та конгресів. Отримано 6 деклараційних патентів України на корисну модель, на підставі яких оформлено 5 нововведень, внесених до Реєстру галузевих нововведень за 2016р.

Обсяг і структура дисертації. Роботу викладено на 328 сторінках (244 сторінки – основний текст) комп'ютерного набору. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріали та методи дослідження, 3 розділів власних досліджень, порівняння, аналізу й узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків та списку 230 використаних літературних джерел, що включає кирилицею 162- джерел, латинецею – 68 джерел. Робота ілюстрована - 9 таблицями та - 39 рисунками.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Медико-соціальні, діагностичні, аспекти прогнозування перебігу та розвитку ускладнень, комплексного лікування і реабілітації хворих на гнійний перитоніт

До теперішнього часу ГП залишається одним із найбільш загрозливих ускладнень в невідкладній хірургії і за своєю важкістю займає провідне місце серед гострої хірургічної патології.

За останні десятиліття, у зв'язку з активним впровадженням нових технологій, методик діагностики і лікування ГП, вдосконаленням техніки оперативних втручань, розширенням можливостей медикаментозної терапії, розробкою комплексних заходів до та під час оперативного втручання і в післяопераційному періоді, відмічається позитивна тенденція у результатах лікування цієї складної патології.[5,80,119,184]

Однак, летальність при ГП і продовжує посідати одне з провідних місць в структурі хірургічної летальності. Навіть у великих, добре обладнаних клініках, летальність при даній патології не знижується нижче 24-35%, при розвитку септичного шоку складає 60-70%, а у разі приєднання СПОН досягає 80-100%[3,59,115,138,158,164].

Однією з причин високої летальності є недостатньо глибоке знання патогенезу ГП, пускових механізмів тих патологічних процесів реалізація яких призводить до прогресуючих порушень функцій різних органів та систем, розвитку СПОН, яка і є основною причиною смерті таких хворих. [12,55,116]

Складність лікування перитоніту обумовлена розвитком важких ускладнень, які ведуть до летальних наслідків. Частота внутрішньо-очеревинних ГСУ при перитоніті становить 35,6-87,3%. Серед них, абсцеси

черевної порожнини зустрічаються в 3,9-18%, нагноєння післяопераційної рани до 30,1%, евентрація 2,3-3,5%, неспроможність швів анастомозів порожнинних органів і стом в 20-54%, формування кишкових норниць до 8,7% [7,15,48,83,162].

Значний негативний вплив на результати лікування ГП спричиняє рання спайкова кишкова непрохідність, яка розвивається у 14-62% випадків, стресові шлунково-кишкові та внутрішньо-очеревинні арозивні кровотечі – в 3,2-5,8% випадків, а також розвиток кишкового парезу, ентеральна недостатність, внутрішньо-абдомінальна гіпертензія, ендогенна токсемія, сепсис та СПОН [101,102].

Актуальність проблеми лікування ГП визначається тим, що частота його розвитку при захворюваннях і травмах органів черевної порожнини залишається високою. Лікування хворих з ГП і його ранніми ускладненнями не завжди дають бажані результати. Основною причиною цього є невчасна діагностика післяопераційних ускладнень і пізні проведення за відповідними показами повторних оперативних втручань з метою усунення причин чи ускладнень ГП [92,116,149].

Враховуючи причини виникнення перитоніту, оцінку важкості стану хворих при госпіталізації в стаціонар, супутню патологію, вік, стать та інші фактори ризику, прогнозування перебігу ГП дає можливість диференційованого підходу в лікуванні перитоніту, необхідності проведення чи відмови від повторної санації черевної порожнини. Все це дозволяє попередити прогресування перитоніту та обрати найбільш досконалу хірургічну тактику періопераційного лікування [50,80,121]

Оптимізація роботи хірурга, особливо у діагностично складних і важко передбачуваних ситуаціях потребує здебільшого не тільки глибоких знань та практичних навиків, а й вміння проводити аналіз даних, скласти алгоритм дій та спрогнозувати кінцевий результат. В різних життєвих та робочих ситуаціях це буває досить складно. Велика кількість анамнестичних даних або, навпаки, їх мізерна кількість чи неточність, розбіжність клінічних та лабораторних

даних, атиповий перебіг хвороби чи захворювання, що перебувають на межі кількох дисциплін, критичні стани, які потребують миттєвої реакції лікаря – усі ці фактори значною мірою ускладнюють процес діагностики, встановлення діагнозу, вибору тактики лікування. У такій ситуації дії лікаря засновані в основному на власному досвіді та інтуїції, що є суб'єктивним підходом до діагностики та лікування [48,119].

З урахуванням всіх цих проблем було розроблено класифікації, шкали та алгоритмічні схеми, які допомагають диференціювати різні стадії ГП, дозволяють швидше зорієнтуватися в клінічній ситуації.

В напрацювання лягли дані анамнезу, об'єктивного статусу, супутніх захворювань, лабораторні обстеження (від загальноклінічних до високотехнологічних).

Для характеристики ступеня тяжкості ГП вважається доцільним зберегти принцип стадійності процесу, закладений ще Грековим І.І. (1912), який запропонував розподіл перитоніту на ранню, пізню та кінцеву стадії [96].

Принцип реактивності організму з урахуванням часу від початку захворювання покладений в класифікацію К.С. Симоняна (1971), який виділив три стадії у перебігу ГП: I – реактивна (перші 24 години), II- токсична (24-72 години), III –термінальна (більше 72 годин). [114,139]

Сучасні дослідження мають доповнити розуміння стадій перитоніту з урахуванням клінічних та лабораторних даних, критеріїв ендотоксикозу та змін цитокінового профілю, гуморальної і клітинної ланки імунітету.

При характеристиці місцевих симптомів перитоніту та загальних його ознак:

- при реактивній стадії, в основному визначаються симптоми захворювання, яке викликало перитоніт; живіт не здутий, слабо приймає участь в акті дихання, перистальтика кишечника вислуховується, при пальпації живіт напружений, може бути блювота, яка переважно носить рефлекторний характер; позитивні симптоми подразнення очеревини; на даному етапі ще можливо діагностувати джерело перитоніту;

- при токсичній стадії перитоніту, симптоми захворювання, яке викликало перитоніт не виражені; живіт при огляді здутий, не приймає участі в акті дихання; відмічається блювання застійним шлунковим вмістом з домішками кишкового за рахунок парезу шлунку та кишечника; перистальтика ослаблена або відсутня, при перкусії відмічається притуплення у відлогих місцях; визначаються позитивні симптоми подразнення очеревини;
- в термінальній фазі діагностика джерела ГП вкрай утруднена; живіт при огляді різко здутий, зовсім не приймає участь в акті дихання, відмічається блювота кишковим вмістом; перистальтика відсутня; перкуторно ознаки рідини в черевній порожнині; симптоми подразнення очеревини позитивні, слабо виражені або відсутні.

Дана класифікація широко використовується практичними лікарями і введена в орієнтовні протоколи надання хірургічної допомоги (додаток до Наказу МОЗ №297 від 02.04.2010р.) [8], але потребує, на нашу думку, подальшого вдосконалення з позицій змін імунологічної реактивності організму.

На сьогоднішній день використовуються розрахункові індекси такі, як APACHE [223], SOFA [176], SIRS [208,223], LODS [160,223], POSSUM [223], BERNARD[160], Мангеймський індекс перитоніту [11,114], шкала SAPS [223], які дозволяють визначити стадію захворювання та прогноз щодо життя.

Найбільш вживаним є Мангеймський індекс перитоніту (МІП), який характеризується практичною простотою, високою значимістю, чутливістю та специфічністю. Згідно даного індексу ступінь ендогенної інтоксикації у хворих на ГП зростає з величиною індексу. Індекс використовується для достовірної оцінки важкості стану хворого на перитоніт і прогнозу для життя. Індекс має три ступені важкості: при індексі менше 21 бала (I ступінь важкості) летальність складає 2,3%; від 21 до 29 балів (II ступінь важкості) - 22,3%; а більше 29 балів (III ступінь важкості) – 59,1%. Але, навіть використання даного індексу не завжди давало змогу прогнозувати перебіг захворювання у конкретного пацієнта і обирати тактику лікування. [11,67,169]

Шкала APACHE II (Acute physiology, Age and Chronic health evaluation) враховує оцінку фізіологічних показників, вік, супутні захворювання.

Європейські дослідники спеціально для оцінки сепсису та для динамічної оцінки СПОН розробили шкалу SOFA, прийняту Європейським товариством інтенсивної терапії. В основі шкальної системи лежить числова оцінка клінічних, фізіологічних, лабораторних, біохімічних параметрів. Наявність клінічних симптомів або відхилення фізіологічного чи біохімічного параметра від норми визначається числом, які сумуються в загальну шкалу, а отриманий результат дає пояснення щодо точності діагнозу, або певного ступеня тяжкості перебігу захворювання.

Шкала SAPS заснована на динаміці змін МСМ плазми крові. Проте, при розвитку інфекційно-токсичного шоку при ГП значення цього показника втрачає прогностичну цінність.

Можливе використання таблиць комплексної оцінки розвитку післяопераційного перитоніту, запропонованих Ю.В. Стручковим і І.В. Горбачевою, де визначається сукупність факторів ризику та їх взаємно посилюючий вплив. Перша група факторів, до якої відноситься гострота процесу, наявність пошкодження органів і тканин; друга, що зумовлена тяжкістю супутніх захворювань та третя - обумовлена тривалістю захворювання до операції. Четверта, п'ята та шоста, що зумовлені, відповідно, віком та статтю хворих, об'ємом та травматичністю наступної операції скоріше дозволяє хірургам з високим ступенем достовірності судити про можливість розвитку ускладнень і приймати міри по профілактиці і ранньому початку лікування. Але також ці таблиці вимагають вдосконалення. [18,98]

Основна частина цих індексів потребує громіздких обстежень та затратних лабораторних методів, які важко провести в умовах лікарні або вони потребують досить значного часового проміжку, в той же час існує досить багато спрощених індексів та шкал, доцільність яких доведена, але використовуються вони локально, і не знайшли широкого використання.

1.2 Сучасні підходи та концепції реалізації хірургічного лікування хворих на ГП

Загальноприйнятим у ХХ столітті вважався комплекс лікування ГП, що складається з хірургічних і консервативних методів. Консервативні методи включають загальне і місцеве застосування антимікробних препаратів та засобів, що підвищують специфічний і неспецифічний імунітет, корекцію всіх видів гомеостазу.

У наш час цей комплекс лікувальних заходів, відпрацьованих до досконалості в багатьох клініках і лікувальних установах країни і за кордоном, мабуть, вичерпав себе [44].

Наразі, не викликає сумнівів необхідність термінової (екстреної) операції у хворих з ГП. Постійно йде пошук більш раціональних підходів до комплексного лікування ГП, тому що нерідко результат лікування залишається вкрай незадовільним [15,28].

Сучасне лікування ГП представлено поєднанням різних способів впливу на патогенетичні ланки патологічного процесу. Складовими елементами лікування з'явилися: 1) передопераційна «болюсна» інфузійна терапія; 2) хірургічне втручання; 3) корекція порушень гомеостазу; 4) масивна деескалаційна антибактеріальна терапія; 5) боротьба з динамічною кишковою непрохідністю [95]. Удосконалення анестезіологічних методів і інфузійної терапії дозволило здійснювати лапаростомію і програмовані релапаротомії [92].

Сучасна антибіотикотерапія також не вирішує цю проблему радикально, що пов'язано зі стійкістю мікрофлори, а також з глибокими порушеннями обмінних процесів, зрушенням імунного статусу макроорганізму. У цих умовах одного впливу на джерело запалення вже недостатньо. Потрібна патогенетична, науково обгрунтована, комплексна хірургічна програма.[110]

Позитивний результат лікування хворих з поширеними формами перитоніту на 80% залежить від оптимальної хірургічної тактики, впершу

чергу, від адекватної санації черевної порожнини і лише на 20% – від антибактеріальної та інтенсивної терапії.[109]

Основними завданнями оперативного втручання є: видалення джерела перитоніту, інтраопераційна санація, створення умов для пролонгованої санації, використання методик «damage control», «second look» [49].

На сьогодні вирішення питання про усунення джерела ГП, який повинен бути надійно ліквідований за допомогою найменш травматичного та технічно легко виконуваного способу, не викликає суперечок серед хірургів. Використання серединної лапаротомії для оперативного втручання є загальноприйнятим, оскільки дозволяє провести повноцінну ревізію та санацію всіх відділів черевної порожнини [152].

Після видалення джерела ГП проводиться заключна санація черевної порожнини. Актуальність проблеми адекватної санації визначається наступними факторами: ступінь бактеріальної контамінації перитонеального вмісту, характер мікрофлори з широким представленням анаеробів, швидкою зміною пріоритетних збудників, швидким розвитком резистентності мікрофлори до антибактеріальних препаратів. Санація черевної порожнини є найважливішим етапом оперативного втручання і полягає у видаленні ексудату та патологічного вмісту з багаторазовим промивання черевної порожнини антисептичним розчинами до “чистої води”. При цьому, як правило, намагаються максимально видалити фібринозні нашарування з очеревини, оскільки попередні дослідження показали, що плівки фібрину містять таку ж кількість мікроорганізмів, як і перитонеальний ексудат, в кількісному та якісному співвідношенні. Адекватна санація черевної порожнини дозволяє досягнути максимальної деконтамінації очеревини та сприяє зниженню ендогенної токсемії. Неповноцінна інтраопераційна санація не може бути замінена ні антибактеріальною терапією, ні інтенсивною терапією в післяопераційному періоді [16,51,93].

Інше важливе питання, що заслуговує величезної уваги - застосування тих чи інших розчинів для інтра- та післяопераційної санації, пошук і

обґрунтування яких йшов постійно, починаючи з фізіологічного розчину, ефіру, розчину цукру, кінської сироватки до барвників і ферментів. У сучасних умовах застосовуються розчини: 0,02% хлоргексидину біглюконат, 0,1-1% диоксида, 3% перекису водню, 0,02% метиленового синього, 0,01% мірамістину, розчин Рінгера - Локка, 5% розчин глюкози, 0,5 - 1% водний розчин бетадину. Використання 0,02% розчину декасану, найбільш популярного антисептичного засобу протягом останніх 15 років, наразі зменшується, через виявлений гепато і нефротоксичний вплив останнього [14,17].

На думку більшості авторів, ліквідація первинного вогнища запалення і одноразова санація є найбільш ефективними хірургічними прийомами в процесі виконання втручання. Однак, при одномоментному виконанні втручання хірург, досить часто, неспроможний повністю санувати черевну порожнину. Навіть найсучасніші методики інтраопераційної санації не забезпечують повного надійного видалення патогенної мікрофлори. Тим більше при наявності післяопераційного ГП, коли ексудація може тривати протягом 14 - 20 годин після операції, тому необхідний інтраопераційний лаваж, що забезпечує максимальне очищення з мінімальним пошкодженням мезотелію очеревини. Особлива необхідність у цьому лікувальному заході посилюється тією обставиною, що після усунення джерела перитоніту запалення очеревини відразу не проходить і тривалий час залишається вогнищем токсичного впливу на організм [2,24].

В останні роки при санації черевної порожнини все частіше використовуються сорбенти, застосовується низькочастотний ультразвук, лазеротерапія [74,76], високоактивні речовини: розчин мила, синтетичними миючими засобами, ферментативні препарати: стрептокіназа, фібринолізин в поєднанні з хімопсином, поширене використання похідних гіалуронової кислоти (вітчизняний протиспайковий гель «Дефенсаль») Це, на думку авторів, попереджає спайковий процес і сприяє більш ефективному очищенню черевної порожнини від фібрину [23]. Також описано способи клінічного

застосування нового сорбенту полінаправленої дії на основі високодисперсного аморфного кремнезему «Силіксу», що використовується для внутрішньо-порожнинного лікування гнійно-запальних процесів і гемостазу. Препарат використовувався у вигляді водної суспензії і в розчині антисептиків (фурацилін 1: 5000, 0,02% розчин хлоргексидину біглюканата) [17,20,33,161].

Розроблені способи обробки запаленої очеревини ультразвуком низької частоти (26,5 кгц), який забезпечує механічне очищення її поверхні від некротичних мас і має бактерицидну дію на мікрофлору перитонеального ексудату. Застосовуються методи ультрафіолетового опромінення черевної порожнини для інтра- та післяопераційної санації черевної порожнини в комплексному лікуванні ГП [21,60,118,150,154].

Однак, всі ці методи мають в своїй основі лише механічне очищення очеревини, а також методи хімічного і фізичного впливу на збудника і практично не мають впливу на фактори місцевої імунної відповіді, що дозволяло би краще здійснювати профілактику гнійно-септичних ускладнень в післяопераційному періоді.

Заключний етап оперативного втручання, полягає в створенні умов пролонгованої санації черевної порожнини в післяопераційному періоді. Можливі 4 варіанти завершення оперативного втручання: дренивання черевної порожнини, перитонеальний лаваж, повторні ревізії й санації черевної порожнини (“етапний лаваж”, програмовані релапаротомії), лапаростомія [5,93].

Проблема дренивання черевної порожнини, особливо доцільність використання різних типів дренажів, незважаючи на багаторічну історію, залишається нині дискусійною і суперечливою, як і десятки років тому. Більшість хірургів одностайні в думці про необхідність дренивання черевної порожнини при перитоніті за абсолютними показаннями: а) при невидаленому джерелі перитоніту; б) при переході гнійно-некротичного процесу на заочеревинну клітковину; в) при залишенні тампона з метою гемостазу; г) при

невпевненості в спроможності швів анастомозу, кукси порожнистих органів[127].

В даний час ще не вироблені критерії, що визначають доцільність дренування черевної порожнини при ГП в кожному конкретному випадку. Ще в 1887 р Lawson Teit висловив афоризм «коли є сумніви - дренуй». Парадоксальним є те, що, скільки існує метод дренування черевної порожнини, стільки ж робиться спроб відмовитися від нього. У сучасних умовах стало аксіомою, що кожному хворому показана «своя» операція і, вочевидь, що при кожному оперативному втручанні на органах черевної порожнини за показаннями слід застосовувати «свій» вид та обсяг дренування[127,205].

Трубчасті дренажі при ГП досить швидко відмежовуються від вільної черевної порожнини випадającym фібрином, який забиває просвіт дренажу, тим самим, перешкоджаючи адекватному відтоку. Спроби реканалізації просвіту шляхом промивання його різними антисептичними розчинами, як правило, не приносить бажаного результату. Насильницьке ж видавлювання фібрину і тканинного детриту в порожнину супроводжується мікробним обсіменінням цієї порожнини. Дана маніпуляція супроводжується пошкодженням грануляцій, що уповільнює ліквідацію запального процесу. Виконуючи промивання дренажу, немає впевненості в тому, що це призводить до повної реканалізації просвіту трубки по всій її довжині, так як промивна рідина може продавитися через одне з бокових отворів, викликавши відшарування грануляцій. Це супроводжується утворенням замкнутих просторів зі скупченням в них гнійного вмісту, що нерідко вимагає додаткових хірургічних втручань [178].

І на початку XXI століття відсутній пріоритет того чи іншого способу дренування. Визначити, який з наявних дренажів менше всіх має негативних якостей, а головне - ефективний, досить важко, а тому це питання залишається спірним і невирішеним [89].

У комплексному лікуванні ГП, крім адекватного оперативного втручання

та проведення традиційної інтенсивної терапії, особливе значення надають внутрішньо-брижовій інфузії лікарських засобів, як видозміненого високоефективного методу ендолімфатичного лікування [94,148]. Для цього всім хворим після ретельної санації черевної порожнини, в корінь брижі тонкої кишки вводиться і фіксується кетгутом, тонкий хлорвініловий мікроіригатор. Периферичний кінець мікроіригатора виводиться через лапаротомну рану назовні і фіксується до шкіри одним швом. Через нього 2 рази на добу вводиться лікарська суміш, яка складається з 500 тис. Од. ампіциліну або іншого антибіотика широкого спектру дії і препаратів, що поліпшують мікроциркуляцію і біоенергетику в тканинах кишкової стінки: 1 мл 1% розчину АТФ, 10 тис. од. Гепарину, 50 мг гідрокортизону, 100 мг кокарбоксілази. 100 мл 0,25% розчину новокаїну. Однак, авторами не враховується, що в умовах ГП гідравлічна травма брижі і інфікування її тканин небажано через ризик виникнення ускладнень [29,30].

Додавання антибіотиків у сануючі розчини не має сенсу, так як короткочасний контакт з очеревиною не може надати належну дію на перитонеальну флору, високим ризиком прояву місцевого і загального токсичного ефекту, порушення антибактеріальної дії препаратів в умові запалення очеревини [17,23].

Прагнення активно впливати на інфекційний процес при розповсюдженому ГП не лише під час операції, а і в післяопераційному періоді спонукало хірургів до розробки хірургічних методів пролонгованої санації черевної порожнини. До них відносяться лапаростомія та програмовані ревізії і санації черевної порожнини [75,212].

В даний час лапаростомію виконують у вигляді відкритої і закритої евісцерації. При відкритих методиках по периметру рани зсередини фіксують напівжорстке кільце, від якого догори відходить конус з прозорого пластичного матеріалу, що дозволяє контролювати стан черевної порожнини і охороняти тканини від висихання та інфікування. Через конус вводять катетери для інфузії рідини і трубки або смужки гуми для евакуації гнійного

ексудату. При відкритій евісцерації P.L. Fagnieх (1978) вводив в рану черевної стінки дренажі з спіненої пористої поліуретанової губки, D.Steinberg (1979) - просочені вазеліном змінні тампони. Для прикриття органів черевної порожнини використовуються марлеві серветки, пласти поліуретану, полімерної плівки, губки, перфорованої целофанової плівки, різні модифікації лапаротомних апаратів, еластичних матеріалів. Кожен з цих способів не позбавлений недоліків, і їх застосування нерідко веде до розвитку різних ускладнень [103,127,196].

За даними M.Schein у хворих зі спонтанно виниклою «лапаростомією» внаслідок ГП, обумовленого неспроможністю швів передньої черевної стінки, летальність склала 71%, при відкритому веденні черевної порожнини за медичними показаннями - 47%. При відкритому веденні черевної порожнини виникає необхідність висікати некротизовані фасції. При відкритому веденні черевної порожнини промивали її розчином натрію гіпохлориту - активного носія кисню, агресивна озонотерапія, що дозволило у пацієнтів з онкологічними захворюваннями знизити летальність з 79 до 17% [31,33,127,206].

В останні роки все частіше звертають на себе увагу напіввідкриті способи лікування ГП (керована лапаростомія). Ці способи поряд з можливістю етапної санації черевної порожнини після операції, дозволяють значно підвищити ефективність детоксикаційної терапії [75,100,209].

Б.К. Шуркалін і співавт. (1989) та А.Л. Прусов і співавт. (1989) застосували напіввідкритий спосіб (регулярне виконання релапаротомії з санацією черевної порожнини) у хворих з післяопераційним перитонітом.

При застосуванні відкритого способу лікування летальність, за даними В.А.Кузнецова і співавт. (1997) склала 71,1%, напіввідкритого (широке дренирування черевної порожнини через контапертури в пахових областях і підребір'ях з зашиванням лапаротомної рани рани) - 68,3%. Евентерація виникала, відповідно, у 31,1% і 20,6%, неспроможність кишкових швів - у 20% і 17,5%, кишкова нориця сформувалася у 20% і 12,7%, черевні абсцеси

різних локалізацій - у 33,3% і 20, 6% хворих[127].

Для керованої лапаростоми Є.І. Брехов і співавт. (1988) розробили спеціальний лапаростомічний апарат з 2 металевих частин, що фіксуються до рани, які можна зближувати і віддаляти одну від іншої при проведенні ревізії. Пристосування аналогічної конструкції розробив Г.А. Ізмайлов (1991). П.Ф.Битка і співавт. (1988) сконструювали затульний пристрій, за допомогою якого лікували 55 хворих, у 23 (41,8%) - виникли ускладнення, померли 20 (36,4%). У наступній серії спостережень В.Ф.Хотінян і співавт. (1991) оперували 55 хворих, одужали 23 (42%). Широке застосування отримали модифіковані варіанти відкритого лікування ГП, що полягають в частковому чи повному зближенні країв лапаротомної рани з послідуєчими ревізіями та санаціями черевної порожнини. Ці хірурги первинну операцію закінчують тимчасовим закриттям лапаротомної рани з допомогою провізорних швів і вентрофілів, металевих пластин, “блискавки”. Згодом, при виявленні негативного впливу підвищеного внутрішньо-очеревнинного тиску, “блискавка” була замінена пристроєм, що враховує розходження країв рани та збільшує об’єм черевної порожнини. Подібні пристрої об’єднали концепцію відкритої черевної порожнини та метод програмованих ревізій та санації. За своїм значенням та багатьма деталями даний метод програмної ревізії та санації дуже схожий до лапаростомії [19,127].

У 1998 р D.H.Wittmann узагальнив дані про 869 хворих з 37 клінік і прийшов до висновку, що завдяки об’єктивному встановленню показань до здійснення лапаростомії і застосуванню інтенсивної терапії, летальність знизилася до 42%, при використанні етапної лапаростомії - до 28% [127].

В теперішній час найбільш ефективним хірургічним методом впливу на інфекційний процес при розповсюдженому ГП вважається метод програмованих ревізій та санацій черевної порожнини. Дана методика виконується в двох режимах «програмному» та « за вимогою» [53,88,166].

Сутність методу полягає в проведенні первинної операції з ліквідацією джерела перитоніту та ряду повторних ревізій та санацій черевної порожнини,

як єдиного етапу хірургічного лікування перитоніту до повного зникання ознак внутрішньо-очеревинної інфекції.

При програмованому режимі, вже під час першої операції, планується повторна ревізія. Повторні ревізії та санації черевної порожнини повинні вирішувати дві основні задачі: адекватна санація черевної порожнини з максимальним видаленням бактеріального субстрату, створення умов, що протидіють подальшому прогресуванню інфекційного процесу, та інтраопераційна оцінка динаміки перебігу ГП, прогнозування та ранньої діагностики ускладнень. При використанні режиму «за вимогою» повторні ревізії та санації черевної порожнини виконуються тільки за показами. Показами для використання методу повторних ревізій та санацій черевної порожнини є: розповсюджений ГП з клінічними проявами високої бактеріальної контамінації аеробно-анаеробною мікрофлорою, післяопераційний перитоніт (більше 20 балів по МПП і важність стану хворого вище 14 балів по шкалі APACHE II), формування чи вже наявні міжкишкові абсцеси, розповсюджений ГП, ускладнений СПОН з залученням трьох та більше органів і систем, невпевненість в спроможності кишкових швів та анастомозів, сформованих в умовах ГП [22,24].

Після видалення джерела ГП та санації черевної порожнини проводиться назоінтестинальна інтубація, яка є обов'язковим етапом операції при використанні методу повторних ревізій та санацій черевної порожнини. Проведення назоінтестинальної інкубації, на думку багатьох авторів, дозволяє полегшити маніпуляції в черевній порожнині, зменшує травматичність операції та знижує внутрішньо-абдомінальний тиск, сприяє відновленню перистальтики, покращує кровообіг та мікроциркуляцію в кишковій стінці, суттєво знижує рівень ендогенної інтоксикації, сприяє профілактиці неспроможності кишкових анастомозів та евентрації. Окрім, декомпресії, через назоінтестинальний зонд виконується кишковий лаваж, деконтамінація та ентєральне харчування. Назоінтестинальний зонд видаляють на слідуєчу добу після останньої ревізії черевної порожнини при умові, що перистальтика

кишки відновилися [69,73,156,196].

Повторні ревізії та санації дозволяють якісно санувати черевну порожнину, попередити утворення внутрішньоочеревинних абсцесів. Аерація черевної порожнини негативно впливає на анаеробну мікрофлору. Візуальний контроль операційної рани дозволяє своєчасно виявити розвиток ранової інфекції [88,198].

Проведені дослідження встановили, що лікування хворих з розповсюдженими формами ГП за допомогою повторних ревізій та санацій черевної порожнини дозволяють знизити післяопераційну летальність на 10%, а кількість нагноєння післяопераційної рани на 30% .

Однак, агресивність та висока травматичність методу програмованих ревізій черевної порожнини примусила хірургів шукати альтернативні варіанти. Використання сучасних технологій розширило можливості лапароскопії та використання мінідostępів. Цей метод став широко застосовуватися не тільки для верифікації ГП, а і як метод пролонгованої санації черевної порожнини в післяопераційному періоді [141].

Сучасні дослідження свідчать, що діагностична лапароскопія в післяопераційному періоді дозволяє контролювати динаміку внутрішньоочеревинного інфекційного процесу, своєчасно діагностувати інтраабдомінальні ускладнення. Однією з важливих переваг післяопераційної лапароскопії є можливість запобігти невиправданим традиційним релaparотоміям, частота яких при підозрі на внутрішньо-очеревинну інфекцію, що продовжується, може досягати 0,6-17% [6].

Головною перевагою лапароскопічної санації черевної порожнини, а також санації через мінідostęp є її мала травматичність, можливість ранньої реабілітації хворих. Недоліком методу є складність і, нерідко, технічна важкість адекватної санації черевної порожнини при її масивній бактеріальній контамінації, наявності множинних щільних фіброзних нашарувань, поганому огляді, парезі кишечника, неможливості провести назоінтестинальну інтубацію.

Оптимальні терміни проведення санаційних лапароскопій 24-48 години після першого втручання. Ознаки, що свідчать про позитивну динаміку лікування ГП (відсутність фібринозних нашарувань, незначна кількість серозного ексудату, ліквідація парезу кишки) є показами для припинення повторних санаційних лапароскопій. З іншого боку, лапароскопічна картина ГП, що прогресує, є показом для повторних санаційних лапароскопій чи повторних ревізій та санацій черевної порожнини відкритим способом [91,153].

В теперішній час багато авторів розглядають лапароскопічну санацію черевної порожнини як альтернативу методу програмованих ревізій та санацій черевної порожнини [144]. Проте, не завжди лапароскопічний метод може забезпечити адекватну санацію черевної порожнини. Відеолапароскопія при лікуванні розповсюдженого ГП дозволяє забезпечувати адекватну санацію черевної порожнини тільки у випадку низької бактеріальної контамінації перитонеального ексудату, яка не перевищує 10^5 мікробних клітин на 1 гр тканини. При ГП з високим ступенем контамінації (більше 10^5 мікробних клітин на 1 грам тканини), вираженим парезом кишечника, щільними фіксованими фібринозними нашаруваннями на очеревині, провести лапароскопічну санацію черевної порожнини не завжди можливо [13]. В таких випадках доцільно використання відкритого методу пролонгованої санації, а відеолапароскопію використовують для об'єктивної оцінки перебігу інфекційного процесу як індикатор показу до повторної ревізії.

Отже, стосовно оперативного лікування розповсюджених форм ГП кожен із методів пролонгованої санації черевної порожнини, володіючи цілим рядом переваг, в той же час має недоліки. Оптимальним за поєднанням переваг та недоліків є метод повторних (програмованих, етапних) ревізій та санацій черевної порожнини, який ефективно впливає на внутрішньо-очеревинний інфекційний процес. Відкрите лікування перитоніту – лапаростомія – повинна використовуватись в окремих випадках при неможливості використання інших методів пролонгованої санації.

Відеолапароскопічна санація або лапароскопічно-асистована санація черевної порожнини може бути альтернативою методу програмованих санацій, але має обмеження через технічну неможливість адекватної санації при найбільш важких формах перитоніту.

1.3 Невирішені питання забезпечення інтенсивного періопераційного медикаментозного супроводу хворих на гнійний перитоніт

У попередні роки в лікуванні ГП дослідники приділяли значну увагу розробці методів асептики і антисептики, вдосконаленню технологій респіраторної підтримки, профілактичному застосуванню антибіотиків і пробіотиків [155]. Поява резистентних збудників призвело до зниження ефективності лікування вторинних інфекцій [71,87,214]. Враховуючи важливу участь імунної системи в патогенезі ГП, на сучасному етапі найважливішим завданням комплексного лікування є розробка методів лікування, орієнтованих на нормалізацію стану імунної системи [32,65].

Корекція пускових запальних реакцій і відновлення функцій клітинної та гуморальної ланки імунної системи є головними завданнями імунокоригуючої терапії в періопераційному періоді [34,154]. Стає очевидною необхідність розробки технологій застосування імуномодуляторів у більш важких категоріях пацієнтів, зокрема, для лікування ГП і СПОН [61,70].

Клінічні та експериментальні дослідження показали, що при активації клітин імунної системи в них істотно змінюється перебіг обмінних процесів, критичними проявами якого може стати розвиток метаболічного імунодефіциту [27].

Призначення в дієту в ранньому післяопераційному періоді амінокислот, ліпідів, легкозасвоюємих вуглеводів і метаболітів, є неспецифічним методом імунокорекції, що сприяє нормалізації функцій імунної системи, знижує рівень інфекційних ускладнень і тривалість

перебування в стаціонарі [86].

При проведенні нутритивної підтримки (ентерального і парентерального харчування) існує необхідність правильної оцінки енергетичних потреб хворого. Оцінка енергетичних потреб у критичного хворого може здійснюватися розрахунковими способами або за допомогою непрямой калориметрії.

Найбільш просто оцінити початкову енергетичну потребу у критичного хворого як 25 - 35 небілкових кілокалорій на кг маси тіла в день. Енергетичні витрати зазвичай знаходяться в межах 1500-3000 ккал.

Існують більш точні і складні формули розрахунку, такі як рівняння Харріса - Бенедикта. Рівняння включає в себе зріст, вага, вік і стать хворого з додаванням так званого стрессорного фактора: E_{OO} (чоловіки) = $66 + (13,7 \times MT) + (5 \times P) - (6,8 \times V)$, E_{OO} (жінки) = $655 + (9,6 \times MT) + (1,8 \times P) - (4,7 \times V)$, де E_{OO} - основний обмін (ккал), MT - маса тіла (кг), P - зріст (см), V - вік (років).

Хірургічне втручання може додати до 10%, важка травма до 30%, сепсис від 20 до 50% і важкі опіки до 100% до розрахункових показників [226].

У середньому розрахункові методи досить точно відповідають реальним витратам енергії, але в кожному конкретному випадку коливання можуть бути від -30 до +50% і ніколи не можна точно передбачити чи виявиться енергопотреби даного конкретного хворого вище або нижче розрахункового рівня. Таким чином, припустиме відхилення в розрахунках у критичних хворих на 20-30% [222].

На доопераційному і в ранньому післяопераційному періодах є важливим призначення парентерального харчування. При парентеральному харчуванні використовують комбіновані нутритивні суміші «Олікліномель», «Кабівен».

Калорійність поживних речовин при парентеральному введенні складає на 1 г: для вуглеводів - 3,8 ккал, для амінокислот - 4 ккал, для жирів - 9 ккал, для етанолу - 7 ккал. Жирові емульсії, зокрема інтраліпід, застосовуються як енергоносії, оскільки вони володіють високою калорійністю, не

перенавантажують систему кровообігу через невелику кількість рідини, що вводиться; містять незамінні жирні кислоти, які підтримують функціональну здатність клітинних мембран; практично не створюють осмотичної дії. 10 % Інтраліпід ізотонічний плазмі, містить 1050 ккал/л. Протипоказаннями для введення жирових емульсій є гіперліпідемія, печінкова і ниркова недостатність, набряк головного мозку, інфаркт міокарду, шоківі стани і цукровий діабет [181]. За даними вітчизняних учених [77], кількість білка, необхідна для дорослої здорової людини, складає від 0,45 до 1,0 г на 1 кг маси тіла на добу. При обмеженому (місцевому) ГП білкові втрати організму досягають 100-170 г/добу, а при ГП- 190-235 г/добу. Ця потреба може бути забезпечена введенням 2-2,5 л гідролізатів білків або 1-1,5 л амінокислотних сумішей на добу.

Препарати крові, що містять цільні білки (плазма, альбумін, протеїн), і білкові гідролізати мало придатні для парентерального харчування, оскільки розщеплювання цих білків до амінокислот займає тривалий час (від 10 до 60 діб) [224].

Включення раннього ентерального харчування в комплекс лікувальних при ГП дозволяє істотно доповнити парентеральну корекцію метаболічних порушень, зменшити об'єми інфузійної терапії, що особливо важливо у осіб літнього віку і за наявності гіпертензії в малому колі кровообігу. При збереженні або відновленні всмоктуючої здатності тонкої кишки стає можливим використання ентерального шляху введення необхідних організму речовин: води, електролітів, нутрієнтів [173]. Накопичений досвід ентеральної корекції при перитоніті показує, що цей метод є пріоритетним при лікуванні різних порушень метаболізму.

Раціональні програми ентерального зондового харчування сприяють стимуляції всмоктування, моторики кишечника, ліквідації ентеральної недостатності і відновленню гомеостазу внутрішнього середовища організму. Основною перешкодою для цього способу харчування є кишковий парез і функціональна кишкова непрохідність, як правило, що розвиваються при

перитоніті [91]. Йдеться не просто про зменшення кишкової моторики, а саме про розвиток патологічного явища, яке А.В. Фролькіс (1989р.) [6] характеризує як ентеральну недостатність, тобто синдром, обумовлений порушеннями функцій тонкої кишки зі всіма інтестинальними і екстраінтестинальними проявами.

Функціональна кишкова непрохідність, що розвивається при ГП, з подальшим розвитком ентеральної недостатності, під якою слід розуміти не тільки рухові порушення, але і порушення всмоктування і пристінкового травлення, істотно погіршує перебіг захворювання і відіграє значну роль у формуванні СПОН [25,78,99].

Ентеральне зондове харчування при ГП починають після відновлення моторно-евакуаторної функції кишечника (вислухування кишкових перистальтичних шумів, підтвердження рентген-контролем відсутності розтягнутих петель тонкої кишки з горизонтальними рівнями рідини), хоча описані методики введення ентерального харчування одразу після проведення оперативного втручання. На початковому етапі використовують елементні і напівелементні суміші (Nutrien, Nutrien Immune, і ін.) [173]. При відновленні переварюючої і всмоктуючої функцій тонкої кишки переходять до ентерального харчування полімерними збалансованими сумішами (Клінутрен, Нутрізон, Нутріен Стандарт, Фрезубін, Фрезубін Енергія і ін.).

Введення харчових сумішей через назоінтестинальні зонди можливо пасивним методом краплинної інфузії або активними методами (ручним або апаратним). Найбільш поширено використання стандартних інфузійних систем із заздалегідь зруйнованим фільтром, але цей спосіб утрудняє дозування швидкості введення харчової суміші і не завжди здійснимий при високій в'язкості суміші.

Стан імунної реактивності при ГП розцінюється, як вторинний імунодефіцит, особливо при важких формах ГП. Застосування імунокорегуючих засобів в комплексі лікування ГП є необхідним. В сучасних джерелах описані схеми використання наступних системних

імуномодулюючих засобів [26,81,123,182].

Визначено дію даларгіну, що є синтетичним аналогом лейцин-енкефаліну - регуляторного нейропептида. Речовини, подібні до даларгіну, здатні в умовах запалення збільшувати продукцію хемокінів макрофагами [54,197], експресію рецепторів до хемокінів на поверхні нейтрофілів; стимулюють продукцію нейтрофілами активних форм кисню і експресію CD16 молекул.

Пентоксифілін - похідне пурину. Основним імуотропним ефектом пентоксифіліну є гальмування синтезу і вивільнення TNF- α активованими клітинами [45]. За рахунок цього пентоксифілін гальмує синтез хемокінів і міграцію нейтрофілів і моноцитів у вогнище запалення. У ранньому післяопераційному періоді баланс між про- і протизапальними впливами може бути відновлений введенням пентоксифіліну та препаратами інтерферонів [84].

Пірацетам - синтетичний аналог нейромедіатора центральної нервової системи. Пірацетам підвищує активність перитонеальних макрофагів, стимулює гуморальну і клітинну імунну відповідь. Імуномодулюючі ефекти пірацетаму також можуть бути опосередковані впливом на імуnoreгуляторні функції гіпоталамуса [82].

Мілдронат - пригнічує гамма-бутіробетайнгідроксиазазу, знижує синтез карнітину і транспорт довголанцюгових жирних кислот через оболонки клітин, перешкоджає накопиченню в клітинах активованих форм неокислених жирних кислот. Мілдронат нормалізує роботу мітохондрій, нормалізує показники Т-клітинного та фагоцитарного ланок імунної системи, кількість В-лімфоцитів, показники системи комплементу, продукцію ІЛ-1, ІЛ-6 [58]. Мілдронат нормалізує метаболізм і функціональну активність нейтрофілів, стимулює гуморальну імунну відповідь [84].

Глутоксим - є найважливішим біорегулятором, його вміст у клітинах знижується при запаленні, травмах, після оперативних втручань і стресів. Для корекції імунодефіцитів при сепсисі пропонують використовувати

метаболічний попередник глутатіону. У нормальних клітинах глутоксिम стимулює процеси проліферації і диференціювання, в атипівих - активує апоптоз. Глутоксिम підсилює продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, інтерферону, стимулює експресію рецепторів ІЛ-2 [1,45]. Глутоксिम збільшує ефективність антибактеріальних препаратів, володіє цитопротекторною і гепатопротективною дією [66]. Призначення глутоксима в післяопераційному періоді сприяє швидкому зниженню запального процесу в ділянці операційної травми і зниженню частоти ГСУ [1].

Реамберін - широко застосовується в хірургічній практиці в якості антиоксидантного дезінтоксикаційного, і імунокоригуючого препарату. Використання реамберину у хворих з ГП сприяє активації макрофагів очеревини і нейтрофілів, збільшення продукції ІЛ-10 і зниження продукції ІЛ-6. Застосування реамберину відновлює антиоксидантну активність крові і скорочує тривалість клінічних проявів ССЗВ [75].

Тимоген - зв'язується з рецепторами білків на мембранах клітин. Тимоген запускає генетичні механізми проліферації клітин, гальмує ефекти ТНФ- α і експресію генів ІЛ-8, сприяє нормалізації рівня ІЛ-1, ІЛ-8 і ТНФ- α , збільшення синтезу ІgG, ІgM, ІgA, зниженню рівня білків гострої фази запалення [9].

Імунофан - стимулює проліферацію CD3, CD4, CD8, CD22, CD16 лімфоцитів, стимулює фагоцитарну, бактерицидну активність нейтрофілів, синтез ІgG і ІgA [26,81]. Застосування тімопоетіна в післяопераційному періоді відновлює рівень синтезу ІЛ-2 і сприяє профілактиці ГСУ [58]. Застосування імунофана у пацієнтів з ГП сприяє збільшенню кількості CD3, CD4 лімфоцитів, зниження продукції ІЛ-1, ТНФ- α і зниження летальності [81].

Ронколейкін - форма рекомбінантного ІЛ-2, стимулює імунні реакції щодо вірусних та бактеріальних інфекцій. ІЛ-2 є індуктором проліферації Т-лімфоцитів та їх попередників [177]. Введення в передопераційному періоді препаратів ІЛ-2 запобігає розвитку в післяопераційному періоді лімфопенії,

толерантності до антигенів і гіпоергії, зниження кількості CD4 клітин і співвідношення CD4/CD8, що розвиваються в результаті хірургічної травми. Призначення ІЛ-2 знижує рівень продукції ІЛ-6 в післяопераційному періоді і частоту розвитку ГСУ. Однак тривале застосування ІЛ-2 знижує реактивність імунної системи до повторних інфекцій [177].

Реаферон-ЄС-Ліпінт - ліпосомірований препарат рекомбінантного інтерферону α -2b. Препарати ІФН- α здатні пригнічувати синтез інтерферонів, нівелювати його негативний вплив на синтез антитіл. Підтверджено ефективне використання інтерферонів для корекції імунологічної недостатності при лікуванні пацієнтів з хірургічною гнійною патологією і для корекції післяопераційної імуносупресії [90]. Препарати інтерферонів нормалізують кількість нейтрофільних гранулоцитів, експресують CD16 і CD95.

Відомим напрямком імунокорекції є застосування аналогів природних імуноглобулінів (Ig). Ig для внутрішньовенного застосування є важливим компонентом інтенсивної терапії пацієнтів з імунологічною недостатністю. Застосування Ig дозволяє в найкоротші терміни створювати в крові високі концентрації антитіл [9,81,82]. Замісна терапія внутрішньовенними Ig є ефективним методом профілактики ГСУ післяопераційного періоду. Їх препарати здатні модулювати активність лейкоцитів і фагоцитарних клітин, а також проявляють антиоксидантні властивості, нейтралізуючи вільні радикали, інактивують деякі токсини [174]. У складі препаратів Ig є антитіла до бета-лактамаз, тому їх застосування підсилює дію антибактеріальних препаратів [180].

Незважаючи на позитивний досвід застосування імуотропних препаратів, імунокорекція не застосовується як невід'ємний компонент комплексного лікування, оскільки застосування імуотропних лікарських препаратів з використанням традиційних підходів до призначення недостатньо ефективно [123]. Непередбачуваність ефективності імуномодуляторів є наслідком особливостей функціонування імунної системи:

дія препаратів призводить до перерозподілу ефектів на всі елементи імунної системи залежно від їх функціонального стану. Тому при призначенні імунокоригуючої терапії слід суворо орієнтуватись на показники цитокінового статусу, гуморальної та клітинної ланки імунітету. При оцінці імуномодуючих препаратів при класичних характеристиках фармакодинамічних процесів виявляється неоднорідність ефектів, які пов'язують з невідомими особливостями рецепторних взаємодій [176]. Недостатньо розглянуті в літературі методи корекції місцевої ланки імунітету. Важливим моментом на шляху підвищення ефективності імунокорекції є системний підхід при призначенні з точками впливу препаратів не тільки на загальний імунний статус, але і на місцеві механізми захисту.

Таким чином, проведений огляд літератури показав, що перитоніт, незважаючи на сучасні досягнення в ургентній абдомінальній хірургії, продовжує залишатись актуальною проблемою. Це зумовлено тим, що патогенетичні механізми, які розвиваються під час перитоніту є надзвичайно складними і не повністю вивченими, а виникаючі ГСУ продовжують обумовлювати високий рівень летальності при даній патології.

Хоча використання протоколів лікування перитоніту залишається спільним та загальноприйнятим, проте використання лише такого лікування не завжди дозволяєвилікувати хворого. Запропоновані способи та підходи вирішення цього завдання є різними, і також не забезпечують абсолютного досягнення позитивних результатів лікування. При цьому існуючі методи лікування перитоніту є недостатньо ефективними, оскільки не можуть охопити весь спектр порушень, імунологічних змін, ендотоксикозу і здатні впливати лише на окремі патогенетичні ланки.

Тому велике значення має впровадження в практику схем направленої патогенетично обгрунтованого лікування, заснованого на індивідуальній оцінці стану хворого з гнійним перитонітом.

РОЗДІЛ 2

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБ'ЄКТІВ ТА МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

При виконанні дисертаційного дослідження відповідно його мети та завдань проведено обстеження та лікування хворих за розробленими методиками згідно інформаційної угоди з хворими та з дотриманням основних вимог міжнародного права.

Робота пройшла біоетичну експертизу в комітеті з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова з позитивним висновком (протокол № 6 від 25.05.2016р.) про дотримання основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Для забезпечення високої інформативності даних дослідження, нами обрано комплексний підхід, який вимагав використання клінічних, лабораторних, інструментальних, мікробіологічних, морфологічних, методів оцінки імунно-цитокінового статусу та ендотоксикозу і статистичного аналізу.

Критерії включення хворих в клінічне дослідження:

1. Інформована письмова згода хворого на участь в клінічному дослідженні.
2. Верифікований діагноз ГП.
3. Вік хворих 18-90 років.

Критерії виключення хворих з дослідження:

1. Небажання хворого брати участь в медичному дослідженні.
2. Гострий інфаркт міокарду.
3. Гостре порушення мозкового кровообігу.
4. Термінальний стан хворого.

2.1 Клінічна характеристика хворих на гнійний перитоніт на основі використання існуючих прогностичних та оціночних бальних систем та традиційних і оптимізованих алгоритмів їх періопераційної курації

В основу роботи покладено дослідження стану 126 хворих з гострими хірургічними захворюваннями, перебіг яких ускладнився розвитком ГП, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці кафедри хірургії № 2 ВНМУ ім. М.І.Пирогова на базі МКЛШМД м.Вінниці протягом 2012 – 2016 рр.(керівник клініки - проф. А. І. Годлевський, гол. лікар – проф. О.О. Фомін, зав. хірургічним відділенням – Л.М. Малик) та у хірургічній клініці кафедри хірургії та судинної хірургії НМАПО ім.П.Л. Шупика (керівник клініки – д.мед.н., доц. С.І. Саволук).

Для створення нормативних показників з досліджуваних параметрів обстежено групу донорів, в яку увійшли 10 фізично здорових добровольців, віком від 21 до 42 років.

Розподіл хворих за патологією, яка призвела до розвитку ГП, наведена в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих за нозологічними формами які призвели до розвитку ГП

Нозологічні форми	Всього
Гострий деструктивний апендицит	41
Перфоративна виразка шлунку та ДПК	30
Гостра кишкова непрохідність	12
Гострий деструктивний холецистит	10
Гострий інфікований некротичний панкреатит	8
Запальні гінекологічні захворювання	7
Тромбоз мезентеріальних судин	8
Травматичні пошкодження порожнистих органів	6
Перфорації товстої і тонкої кишки	4
Всього	126

Найчастіше ГП зустрічався як ускладнення гострого деструктивного апендициту - 41 хворий (32,5%), перфоративної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки – 30 (23,8%), гострої кишкової непрохідності – 12 хворих (9,5%), гострого деструктивного холециститу – 10 (7,9%), гострого інфікованого некротичного панкреатиту – 8 (6,35%), тромбоз мезентеріальних судин – 8 (6,35%), перфорації товстої і тонкої кишки – 4 (3,2%), гінекологічні захворювання – 7 (5,6%), травматичні пошкодження порожнистих органів - 6 (4,8%).

Розподіл пацієнтів з ГП за віком та статтю представлений в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Статтєво- віковий розподіл хворих з ГП

Вік хворих (років)	Кількість хворих		
	жінки	чоловіки	всього
До 20	2 (%)	1(%)	3(2,4%)
21 – 40	12(%)	17 (%)	29(23,0%)
41 – 60	15(%)	27(%)	42 (33,3%)
61 - 80	17 (%)	21 (%)	38 (30,2%)
Більше 80	7 (%)	7(%)	14 (11,1%)
Всього	53 (42,06%)	73 (57,94%)	126 (100%)

Середній вік хворих становив $49,3 \pm 5,58$ років. Серед пацієнтів було чоловіків 73 (57,94%), жінок 53 (42,06%) ($p < 0,05$), що свідчило про більшу частоту виникнення перитоніту у чоловіків.

Характер розподілу пацієнтів за гендерно-віковою належністю встановив, що таке ускладнення як ГП децю частіше зустрічався у пацієнтів працездатного віку (до 60 років), кількість таких хворих становила 58,7% (74хворих).

Розподіл хворих в залежності від терміну госпіталізації представлений в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Розподіл хворих з ГП в залежності від терміну госпіталізації

Термін госпіталізації	Кількість хворих	% хворих
До 24 годин	13	10,3%
24-48 годин	46	36,5%
48-72 години	39	31,0%
Більше 72 годин	28	22,2%
Всього	126	100%

Аналіз даних за терміном госпіталізації свідчив, що 89,7% хворих було госпіталізовано в пізні строки від початку основного захворювання при цьому основна маса хворих (53,2%) була госпіталізована після 2-3 доби і становив по всіх групах $49,7 \pm 3,89$ годин.

Всім хворим після проведення необхідного клініко-лабораторного та інструментального обстеження, консультацій суміжних спеціалістів та диференційної діагностики було встановлене таке ускладнення гострої хірургічної патології як ГП.

Розподіл пацієнтів за стадією розвитку ГП та розповсюдженням представлено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів за фазою розвитку ГП та його розповсюдженням

Стадія ГП	Місцевий(n=45)		Дифузний(n=42)		Загальний(n=39)	
	Абс.	%	Абс	%	Абс.	%
Реактивна	36	80	10	23,8	3	7,7
Токсична	9	20	17	40,5	15	38,5
Термінальна	0	0	15	35,7	21	53,8

Аналіз таблиці 2.4.показав що у хворих з місцевим ГП (45 хворих), у 80% випадків було визначено реактивну фазу ГП, і не було жодного випадку термінальної стадії. У хворих, де був діагностований дифузний ГП, переважну

кількість випадків склали хворі із токсичною стадією перитоніту 40,5% (17 хворих). Загальний ГП був визначений у 39 хворих, всі ці хворі були госпіталізовані більше ніж через 48 годин від початку захворювання, термінальна стадія ГП була діагностована у 53,84% випадків.

Для проведення об'єктивної оцінки стану пацієнта нами було проведено визначення МІП М. Linder (1987), результати якого відображено у таблиці 2.5.

Таблиця 2.5

Розподіл хворих за МІП (n=126)

Бали	Абсолютні числа	%	Рівень летальності %
0 -20	43	34,1	2,3
20-30	61	48,4	22,3
>30	22	17,5	59,1
	126	100	

Даний індекс характеризує відсоток летальності пацієнтів в залежності від суми отриманих балів.

При аналізів даної таблиці видно що I ступінь важкості по МІП мали 34,1% (43) хворих, 61 (48,4%) хворих мали II ступінь важкості, найвищий ризик летальності спостерігався у 22 хворих (17,5%) у яких оцінка склала більше 30 балів. Середня оцінка згідно МІП склала у хворих з I ступенем важкості $12,9 \pm 0,88$ балів, II ступенем важкості $25,0 \pm 0,65$ балів і $35,1 \pm 0,73$ відповідно для хворих з III ступенем важкості. МІП для всіх хворих складає $21,52 \pm 0,51$ балів. Абсолютна більшість обстежених хворих згідно МІП відносились до II ступеня важкості ГП.

Для проведення оцінки ефективності діагностики і лікування хворих на ГП за загальноприйнятими методами та оптимізованою програмою хворі були розподілені на дві групи: контрольну та основну.

Контрольну групу склали 65 хворих з гострими хірургічними захворюваннями, перебіг яких ускладнився ГП, лікування яких проводилось

згідно протоколу. В основну групу увійшов 61 хворий у яких в лікуванні ГП було використано оптимізовану програму лікування. Середній вік хворих в контрольній групі складав $49,7 \pm 6,21$ роки, а в основній $48,9 \pm 7,31$ років.

Розподіл хворих контрольної та основної груп наведено в таблицях 2.6-2.9.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих контрольної групи за нозологічними формами, які призвели до розвитку ГП, (n=65)

Нозологічні форми	Всього.
Гострий деструктивний апендицит	21(32,3%)
Перфорація виразки шлунку та ДПК	16(24,6%)
Гостра кишкова непрохідність	6(9,2%)
Гострий деструктивний холецистит	5(7,7%)
Гострий інфікований некротичний панкреатит	4(6,2%)
Гінекологічні захворювання	4(6,2%)
Тромбоз мезентеріальних судин	4(6,2%)
Травматичні пошкодження порожнистих органів	3(4,6%)
Перфорації товстої і тонкої кишки	2(3,1%)
Всього	65(100%)

Таблиця 2.7

Статевий- віковий розподіл хворих контрольної групи з ГП, (n=65)

Вік хворих (років)	Кількість хворих		
	жінки	чоловіки	Всього
До 20	1(1,5%)	1(1,5%)	2 (3,1%)
21 – 40	6(9,2%)	9 (13,9%)	15 (23,1%)
41 – 60	7 (10,7%)	14 (21,5%)	21 (32,3%)
61 – 80	9 (13,9)	10 (15,4)	17 (26,2%)
Більше 80	4 (6,2%)	4(6,2%)	8 (12,3%)
Всього	27 (41,5%)	38(58,5%)	65 (100%)

Таблиця 2.8

Розподіл хворих основної групи за нозологічними формами, які призвели до розвитку ГП, (n=61)

Нозологічні форми	Всього.
Гострий деструктивний апендицит	20(32,8%)
Перфорація виразки шлунку та ДПК	14(23,0%)
Гостра кишкова непрохідність	6(9,8%)
Гострий деструктивний холецистит	5(8,2%)
Гострий інфікований некротичний панкреатит	4(6,6%)
Гінекологічні захворювання	3(4,9%)
Тромбоз мезентеріальних судин	4(6,6%)
Травматичні пошкодження порожнистих органів	3(4,9%)
Перфорації товстої і тонкої кишки	2(3,3%)
Всього	61(100%)

Таблиця 2.9

Статтєво- віковий розподіл хворих основної групи з ГП, (n=61)

Вік хворих (років)	Кількість хворих		
	жінки	чоловіки	Всього
До 20	1(1,6%)	0(%)	1(1,6%)
21 – 40	6(9,8%)	8(13,1%)	14(23,0%)
41 – 60	8(13,2%)	13(21,3%)	21(34,4%)
61 – 80	8(13,2%)	11(18,1%)	19(31,2%)
Більше 80	3(4,9%)	3(4,9%)	6(9,8%)
Всього	26 (42,6%)	35 (57,4%)	61(100%)

Як видно з даних, наведених в табл. 2.6-2.9, хворі обох груп були однорідною вибіркою і достовірної різниці між статтю та віком, а також між патологічними процесами, які призвели до розвитку ГП, не відмічалось.

Не відмічалось також і достовірної різниці в важкості загального стану, ступені важкості та прогнозу захворювання перед оперативним втручанням, які ми визначали згідно оціночної прогностичної шкали - МПП.

Всі хворі потребували ургентних оперативних втручань, після інтенсивної передопераційної підготовки, яка проводилась в палатах інтенсивної терапії хірургічного стаціонару чи відділенні інтенсивної терапії.

При виборі лікувальної тактики у хворих контрольної групи керувались орієнтовними протоколами надання хірургічної допомоги хворим з ГП (Наказ МОЗ України №297 від 02.04.2010р.) [8].

При діагностованих традиційними та оптимізованими методами реактивній, токсичній та термінальній стадіях ГП обиралась наступна тактика:

А) На доопераційному етапі:

1) місцева гіпотермія, інтубація і декомпресія шлунка, катетеризація підключичної вени та сечового міхура (для токсичної і термінальної стадії), підготовка операційного поля;

2) корекція дегідратації (проводиться розчинами електролітів та розчинами глюкози під контролем ЦВТ; за 2 години до операції ввести 1/3 від розрахованого об'єму, але не більше 10-12% від маси тіла):

- 1 ст. дегідратації – 50-80 мл/кг;
- 2 ст. дегідратації – 80-120 мл/кг ;
- 3 ст. дегідратації – 120-160 мл/кг .

3) антибактеріальна терапія (починалась в ході корекції дегідратації або після увідного наркозу):

Цефотаксим 1,0 г в/м по 3 рази та метронідазол розчин 0,5% 100 мл в/в 2 рази на добу, або амоксицилін+клавуланат 1,2 г в/в 3 рази на добу, або моксифлоксацин по 400 мг 1 раз на добу в/в, або левофлоксацин 500 мг в/в 1 раз на добу та метронідазол розчин 0,5% 100 мл в/в 2 рази на добу, як альтернатива при тяжкому стані цефепім 2,0 г в/в 2 рази на добу та метронідазол розчин 0,5% 100 мл в/в 2 рази, або цефоперазон+сульбактам по

2,0 г 2-3 рази на добу, або меропенем або ертапенем 500 мг в/в 4 рази на день, або іміпенем+циластин 500 мг/500 мг в/в 4 рази на день;

4) Знеболююча терапія: опіоїди або нестероїдні протизапальні засоби: кетопрофен 5% 100 мг 2 мл в/м 3 рази.

5) Профілактика тромбоемболічних ускладнень за наявності чинників ризику: (перша ін'єкція виконується за дві години до початку операції):

Гепарин натрію розчин 5000 ОД п/ш по 2 рази на добу протягом 7 діб (при можливості, перевага повинна надаватися низькомолекулярним гепаринам);

Надропарин кальцію по 0,3 мл 1 раз на добу протягом 7 діб, або Еноксапарин натрію по 0,2 або 0,4 мл в залежності від групи ризику 1 раз на добу протягом 7 днів, або Далтепарин 5000 МЕ, п/ш, 1 раз на добу, протягом 7 діб.

Тривалість передопераційної підготовки при реактивній стадії – 2 год., токсичній – 6 год., термінальній – 12 год.

Б) Оперативний етап: для реактивної стадії - ліквідація причини ГП (холецистектомія, апендектомія, радикальна операція при перфоративній виразці шлунка або ДПК та інші втручання) з санацією та дренажуванням черевної порожнини з 2 контрапертур; для токсичної і термінальної стадії - ліквідація причини перитоніту з санацією та дренажуванням черевної порожнини із 4 контрапертур, з формуванням, за показаннями, лапаростоми або проведенням програмованих релапаротомій.

В) Післяопераційний етап:

6) інфузійна терапія після операції: після операції – протягом 2-4 діб вводили натрію хлорид розчин 0,9% 500 мл в/в, калію хлорид + глюкоза 5% 400 мл в/в; розчин Хартмана 400 мл в/в, розчин Рінгера 400 мл в/в;

7) парентеральне харчування повне (протягом 3 діб після операції): комбіновані препарати розчинів амінокислот для парентерального живлення 400 мл в/в 1 раз на добу, 2 доби; комбіновані препарати жирових емульсій для

парентерального живлення 500 мл в/в 1 раз;

8) знеболююча терапія: опіоїди або нестероїдні протизапальні засоби: кетопрофен розчин 5% 100 мг 2 мл в/м 3 рази протягом 3 діб;

9) відновлення функції зовнішнього дихання: дихальна гімнастика та аерозольна терапія (3 доби);

10) стимуляція перистальтики: метоклопрамід 0,5% 2 мл в/м 3 рази, неостигміну 0,05% 1 мл п/ш 2 рази, очисна клізма.

Ефективність лікування оцінювалась за динамікою маркерів ендотоксикозу, клінічних і лабораторних показників ССЗВ в залежності від стадії ГП при госпіталізації хворих та після оперативного втручання на 1-у, 3-у, 5-ту, 9-у доби післяопераційного періоду та при виписці із стаціонару.

В основній групі хворих на доопераційному етапі користувались аналогічними до традиційних методиками підготовки хворих до оперативного втручання, з використанням ідентичного переліку медикаментозних засобів, тільки з варіацією часу підготовки хворого в залежності від стадії ГП: для реактивної стадії ГП тривалість передопераційної підготовки складала 2 години, при токсичній стадії період підготовки – тривав до 6 годин, при термінальній стадії враховуючи декомпенсацію стану хворого при поступленні допустима тривалість інтенсивної терапії продовжувалась до 12 годин. Критеріями закінчення інтенсивної передопераційної підготовки були стабілізація клінічного стану хворого, корекція рівня ЦВТ і відновлення діурезу.

Під час операції була використана методика профілактики ГСУ (Патент на корисну модель № 109009), яку ми здійснювали наступним чином: на завершальному етапі первинного оперативного втручання виконували перитонеальний лаваж медикаментозною сумішшю, що включала інтраочеревинне використання ліпосомальної емульсії (ліпін) в дозуванні 500мг в поєднанні з імуностимулюючим засобом – циклоферон (акридоноцтовою кислотою) в дозуванні 250 мг з наступним післяопераційним використанням перитонеального лаважу вищевказаною

сумішшю через встановлені та функціонуючі дренажні конструкції на 1, 2, 4 та 6 післяопераційні доби, що дозволяє забезпечити цільове захоплення суміші макрофагами очеревини з їх наступною активацією, спричиняє виражену протигіпоксичну дію, сприяє підвищенню швидкості кисневої тканинної дифузії, оновлює функціональну активність клітин ендотелію, синтез і виділення ендотеліального фактора розслаблення, інгібує перекисне окислення жирів в плазмі крові і тканинах, підтримує активність протиокислювальних систем та мембранопротекцію, виконує функцію імуномодулятора, посилюючи дію акридоноцтової кислоти, що нормалізує співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів, сприяє активізації клітин-кілерів і Т-лімфоцитів, нормалізує цитокіновий профіль забезпечуючи корекцію імунного статусу організму.

Також під час оперативного втручання використано дренажний пристрій власної конструкції (Патент на корисну модель №100410). Запропонована дренажна конструкція має спіралевидну форму з великою кількістю отворів, що дає можливість ефективно евакуювати патологічний вміст, а також здійснювати повторні ревізії і санації черевної порожнини.

Конструкція пристрою (рис. 2.1) представлена спірально закрученою силіконовою трубкою 1 ($d=0,8$ см), з перфораціями овальної форми 2 ($d=0,3$ см) по внутрішньому контуру для витікання патологічного ексудату. Внутрішній контур спіралі 1,2 см (розмір підібрано для можливого використання найбільш розповсюджених лапароскопів ($d=10$ мм), зовнішній контур 2,0 см, відстань шагу спіралі 0,8 см. Будова даного дренажу забезпечує надійну евакуацію патологічного ексудату, через перфораційні отвори, також забезпечує можливе відходження великих секвестрів через наявність великого внутрішнього контуру трубки. І дає можливість проведення малоінвазивних програмованих або вимушених ревізій черевної порожнини лапароскопом через просвіт внутрішнього контуру спірально закрученої дренажної трубки.

Дренаж використовували таким чином. Під час операції через контрапертуру дренаж встановлювали в черевну порожнину. В

післяопераційному періоді до вихідного отвору в кінці трубки приєднували аспіраційний пристрій типу "гармошка" або інші аналогічні аспіраційні конструкції, при появі показів доповторних малоінвазивних ревізій та санацій черевної порожнини вводили лапароскоп через внутрішній контур спіралі в черевну порожнину.

Суть запропонованого дренажу пояснює малюнок (рис. 2.1).

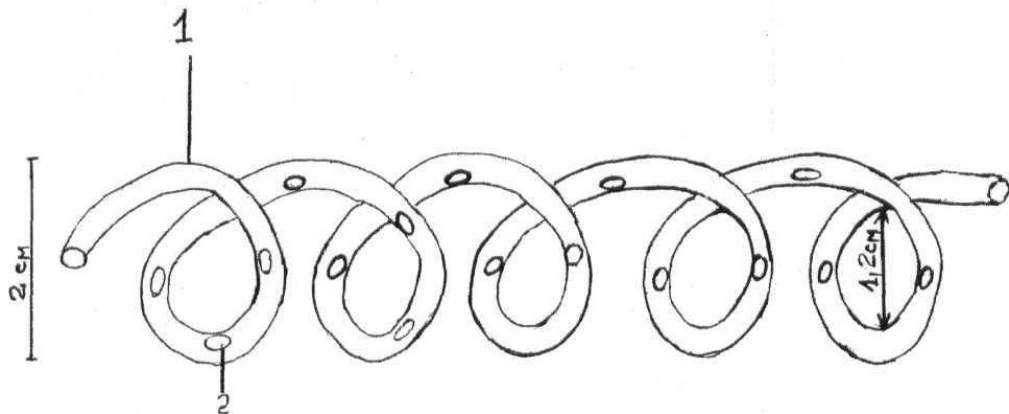


Рис. 2.1. Схема конструкції для дренажу черевної порожнини при гнійному перитоніті (силіконовий дренаж спіралевідної форми із сталою шириною шагу спіралі – 1, отвори по внутрішній поверхні дренажної трубки – 2).

У хворих, з діагностованими ГСУ та відповідно вираженими явищами ареактивності та вторинним імунодефіцитом (стадія імунного паралічу), запропоноване використання малоінвазивного методу повторної санації - відеолапароскопічної санації черевної порожнини (ВЛС) через 72 години, після виконання первинного оперативного втручання, у зв'язку з незначним впливом останнього на показники ендотоксикозу, імунний та цитокіновий профіль хворих.

Після оперативного втручання хворим проводилось раннє зондове ентеральне харчування (через 24-48 годин) адаптованою сумішшю «Фрезубін», що забезпечувало неспецифічну імунокорекцію та компенсацію енергетичного балансу.

В основній групі (61) з метою зменшення явищ ендотоксикозу хворим з токсичною і термінальною стадією ГП детоксикаційні ефекти оптимізованого

лікування потенціювались шляхом використання ультрафіолетового опромінення аутокрові (УФОК) апаратом "Изольда" маятникоподібним способом на основі забору 150-200 мл крові хворих на тлі використання системної антикоагулянтної терапії під динамічним контролем показників коагулограми.

При потребі хворим з термінальною стадією ГП (12) методи доповнювались екстракорпоральними шляхом проведення сеансів фільтраційного плазмаферезу за середньооб'ємною методикою на апараті АПФ-1 "Гемофер" (Норд-Медіком, Україна), плазмофільтр ПФМ-800, об'єм ексфузату 400-800мл. Предилюцію здійснювали інфузією полііонних ізотонічних розчинів, що також використовувалися для плазмозаміщення поряд з свіжезамороженою плазмою, альбуміном та його синтетичних аналогів (лактопротеїн, Біофарма, Україна), збалансованих амінокислотних сумішей (Гепастерил А:аргінін-яблучна кислота, Гепастерил В: кортикостероїди, симпатоміметики, вітамін В12, електролітні концентрати, Аміноплазмаль) на тлі застосування антикоагулянтів під контролем показників коагулограми [85,98].

Гемосорбцію (15) здійснювали за допомогою роликowego насосу із використанням вуглецевих сорбентів СКН-4М, СКН-1К, СУГС. Підключення до екстракорпорального кола проводили, використовуючи вено-венозний контур із швидкістю перфузії 60-100 мл/хв, тривалістю процедури – 60-90 хвилин, об'єм перфузованої крові – 1,5-2 ОЦК [113].

Плазмосорбція (8) виконувалася при комбінації фільтраційного плазмаферезу з сорбцією виділеної плазми з її наступною реінфузією еритроцитарної маси хворого.

2.2 Характеристика методів дослідження

2.2.1 Метод клінічного спостереження хворих з оцінкою важкості стану за прогностичними бальними шкалами

У хворих оцінювали загальний стан, фізичну та психічну активність, температурну реакцію, пульс та його характеристики, частоту та характер дихання, систолічний артеріальний тиск, погодинний та добовий діурез у хворих.

Для об'єктивної оцінки стану хворих користувались оціночною мультифакторною шкалою МПІ, яка характеризується простотою, високою значимістю, чутливістю та специфічністю. Згідно даного індексу ступінь ендотоксикозу у хворих на ГП зростає з величиною індексу. Індекс використовується для достовірної оцінки важкості стану хворого на перитоніт і прогнозу для життя. Індекс має три ступені важкості. При індексі менше 21 бала (I ступінь важкості) летальність складає 2,3%, при значенні індексу від 21 до 29 балів (II ступінь важкості) - 22,3%, а більше 29 балів (III ступінь важкості) – 59,1%.

Для оцінки періопераційного анестезіологічного ризику всі хворі були розподілені на класи за шкалою ASA (Класифікація фізичного стану пацієнтів за American Society of Anesthesiologists): Клас I. Звичайні здорові пацієнти. Клас II. Пацієнти з помірно вираженою патологією. Клас III. Пацієнти з вираженою патологією, обмеженням активності, але без втрати працездатності. Клас IV. Пацієнти з вираженою патологією, що несе загрозу життю, втратою працездатності. Клас V. Умиряючі пацієнти, які без хірургічної операції загинуть протягом найближчих 24 годин. Операція у таких пацієнтів розглядається як останній шанс. При екстрених операціях знак "E" (emergency) додається до відповідного класу.

Отримані дані заносили в розроблену „Карту обстеження стаціонарного хворого”.

2.2.2 Метод лабораторного дослідження біологічних середовищ

1) Загальноклінічні лабораторні та біохімічні дослідження: комплекс дослідження хворих основної і контрольної групи проведено згідно протоколів діагностики і лікування ГП. Матеріалом для лабораторних та

біохімічних обстежень були біологічні рідини організму, показники змін яких визначались в динаміці у відповідності до фазного перебігу ГП в момент поступлення, перед оперативним втручанням, на 1, 3, 5, 9 доби післяопераційного періоду та на момент виписки хворих як контрольної, так і основної групи. Дослідження проводили за традиційними методами. При проведенні клінічного дослідження крові визначали кількість Нв за Салі, проводили підрахунок Ер, досліджували їх морфологію, гематокрит уніфікованим способом з використанням мікроцентрифуги, кольоровий показник, ШЗЕ за Панченковим, морфологічне дослідження лейкоцитів з підрахунком лейкоцитарної формули, тромбоцитів [35,108].

При проведенні клінічного аналізу сечі враховували добову кількість (діурез), колір, прозорість, реакцію сечі та наявність цукру за допомогою індикатора, питому вагу, вміст білку біуретовим способом, жовчних пігментів способом Розіна (1 % розчин йоду), амілази за Каравеем, виконували мікроскопію нативного препарату та організованого (лейкоцити, еритроцити, циліндри, бактерії, гриби, слиз) та неорганізованого осаду (солі).

Біохімічними дослідженнями в сироватці крові визначали загальну кількість білка та його фракцій по біуретовій реакції, рівень сечовини по кольоровій реакції з діацетлмонооксидом, та рівень креатинину за методом Поппера, білірубину, електролітів крові (калію, натрію, хлоридів), фібриногену, протромбінового індексу, активності трансаміназ (АСАТ, АлАТ), рівень глюкози. [35]

2) Спеціальні лабораторно біохімічні дослідження. Під час госпіталізації хворого з розповсюдженим гнійним перитонітом в хірургічну клініку здійснювали забір венозної крові для визначення сполук пулу гемоглобіну за допомогою набору реактивів Felisid (Україна) на фотометрі Солар-PM2111 (Білорусія) (референтне значення МтНв до 2%) та карбоксигемоглобіну (референтне значення – 2,2% у некурців) [112,163,165,170,179,183,186,187,189,190,194,200,207,216,221].

На основі спостереження динаміки пулу патологічних сполук

гемоглобіну розроблено спосіб діагностики стадій перитоніту (Патент на корисну модель № 105282) шляхом визначення в крові хворого під час госпіталізації, на етапі підготовки до оперативного втручання - метгемоглобіну (MtHb) та карбоксигемоглобіну (COHb): при значенні MtHb $7,69 \pm 0,77\%$ та COHb $4,79 \pm 0,21\%$ діагностують реактивну стадію, при значенні MtHb $12,72 \pm 1,11\%$ та COHb $5,51 \pm 0,45\%$ діагностують токсичну стадію, при значенні MtHb $19,89 \pm 1,98\%$ та COHb $7,86 \pm 1,02\%$ діагностують термінальну стадію ГП.

3) Оцінка показників цитокінового профілю. Клінічна оцінка ССЗВ здійснювалася у відповідності до погоджених критеріїв (м. Чикаго, США, 1991): 1) температура тіла більше 38°C чи нижче 36°C , 2) частота серцевих скорочень більше 90 ударів за хвилину, 3) частота дихальних рухів більше 20 за хвилину, 4) кількість лейкоцитів в периферійній крові більше $12000/\text{мм}^3$ чи менше $4000/\text{мм}^3$ чи не менше 10% незрілих паличкоядерних лейкоцитів, визначаючи кількість наявних критеріїв [183,202].

Лабораторна діагностика ССЗВ здійснювалася шляхом визначення його маркерів в сироватці крові: С-реактивного протеїну (СРП) (мг/л) шляхом імуноферментного аналізу наборами фірми "ИМТЕК" (Росія) (СРП $8,5 \pm 0,55$ мг/л), специфічних цитокінів шляхом твердофазного імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" (США): 1) прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) –ТНФ- α ($75,1 \pm 9,26$ пг/л), ІЛ-1 ($10,6 \pm 2,52$ пг/мл), ІЛ-2 ($1,46 \pm 0,04$ пг/мл), ІЛ-6 ($4,2 \pm 0,72$ пг/мл); 2) протизапального інтерлейкіну - ІЛ-4 ($2,3 \pm 1,42$ пг/мл) стандартними патентованими наборами фірм IMMUNOTECH та Diaclone (Франція), Biosource (Бельгія), Cytimmune (США) [62,98, 116,153,154,177,178,181,187,196,199,206].

В ході дослідження динаміки змін показників цитокінового профілю нами розроблені і використані імунні способи діагностики гнійного перитоніту:

1) Спосіб імунної діагностики стадій розповсюдженого ГП (Патент на корисну модель № 88713). Спосіб полягає у визначенні в сироватці крові

хворого під час госпіталізації, на етапі підготовки до оперативної корекції, прозапального інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та маркера клітинного імунітету CD95. При значенні ІЛ-1 $34 \pm 1,3$ пг/мл та CD95 $7,4 \pm 0,04\%$ діагностують реактивну стадію перитоніту. При значенні ІЛ-1 $72,0 \pm 2,0$ пг/мл та CD95 $7,9 \pm 0,05\%$ діагностують токсичну стадію ГП. При значенні ІЛ-1 $120,0 \pm 3,2$ пг/мл та CD95 $8,4 \pm 0,06\%$ діагностують термінальну стадію ГП.

2) Спосіб діагностики стану імунологічної реактивності в хворих з ГП (Патент на корисну модель № 93641) , що дозволяє здійснювати аналіз цитокінових порушень і пов'язаних із ними імунологічних змін з їх корекцією призначенням імуномодулюючої терапії. В основу способу покладено спостереження інтерлейкінів різноспрямованої та мультимодальної активності – ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ- 6, : при підвищенні всіх показників діагностують стадію імуноініціації; при підвищенні ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та зниженні ІЛ-4 – імунодефекту; при підвищенні ІЛ-1, та зниження ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 – імунопаралічу.

4) Оцінка показників імуного статусу. Імунологічна реактивність оцінювалася за показниками гуморального та клітинного імунітету [64,76,135,136,171,172,195,207].

Аналіз клітинної ланки імунітету здійснювався на основі кількості лімфоцитів ($1,77 \pm 0,04 \times 10^9$ /л, $32,8 \pm 0,8\%$) з їх популяційною та субпопуляційною ідентифікацією методом прямої імуофлюоресценції моноклональними антитілами фірми "OrthoDiagnosticSystem" поверхневих структур загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3) ($57,3 \pm 1,4\%$, $1,01 \pm 0,04 \times 10^9$ /л) і В-лімфоцитів (CD19) ($20,6 \pm 0,8\%$, $0,36 \pm 0,02 \times 10^9$ /л), субпопуляційного складу Т-клітинної ланки (Т-хелпери (CD4) ($36,7 \pm 0,92\%$, $0,64 \pm 0,04 \times 10^9$ /л), Т-супресори (CD8) ($22,6 \pm 0,74\%$, $0,40 \pm 0,02 \times 10^9$ /л) з імунорегуляторним індексом (PI=CD4/CD8) $1,6 \pm 0,1$), природних кілерів (NK-клітини) (CD16) ($15,2 \pm 0,6\%$, $0,26 \pm 0,01 \times 10^9$ /л), активованих лімфоцитів, що мають високоафінний рецептор до ІЛ-2 (CD25) ($35,2 \pm 0,8\%$, $0,62 \pm 0,027 \times 10^9$ /л) та динаміку опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95) ($4,7 \pm 0,51\%$, $0,12 \pm 0,006 \times 10^9$ /л).

Визначення гуморальної ланки імунітету. Проводили кількісне визначення сироваткової концентрації імуноглобулінів (Ig) класу G, M та A методом ІФА з використанням тест систем ЗАТ «Вектор-Бест». Стан гуморального імунітету досліджувався за концентрацією імуноглобулінів (Ig) класу G ($9,2 \pm 0,24$ г/л), M ($1,6 \pm 0,15$ г/л) та A ($2,4 \pm 0,14$ г/л) методом радіальної імунодифузії за Mancini G. (1965р.) в модифікації Чернохвостової Е.В. (1985р.)

5) Оцінка ендотоксикозу. Ендотоксикоз оцінювався за динамікою специфічних маркерів ендогенної токсемії (молекули середньої маси (МСМ), рівень еритроцитів та гемоглобіну, рівень загального білку, лейкоцитоз та розрахункові індекси лейкоцитарної формули (індекс інтоксикації Кальф-Каліфа (ЛШ)). МСМ ($0,187 \pm 0,010$ од.опт.щільн.) визначали спектрофотометрією за поглинанням при довжині хвилі 280 нм після осадження високомолекулярних сполук трихлороцтовою кислотою за Габриэлян Н.И., 1985 [35, 52,62,63].

Для з'ясування адекватності застосовуваного періопераційного лікування проводили кількісне визначення ступеня інтоксикації використовуючи лейкоцитарний індекс інтоксикації Я. Я. Кальф – Каліфа:

$$\text{ЛШ} = (4\text{Мі} + 3\text{Ю} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{Пл} + 1) / (\text{Л} + \text{Мо}) \times (\text{Е} + 1)$$

Мі – кількість мієлоцитів (%), Ю – кількість юних нейтрофілів (%), П – кількість паличкоядерних нейтрофілів (%), С – кількість сегментоядерних нейтрофілів (%), Пл – плазмоцити (%), Л – кількість лімфоцитів (%), Мо – кількість моноцитів (%), Е – кількість еозинофілів (%) [111,148,151].

За змінами ЛШ оцінювали недостатність імунітету як компоненту СПОН: 1) задовільна функція (ЛШ=0,5-2,0 ум.од); 2) компенсована недостатність (ЛШ=2,1-7,0 ум.од); 3) декомпенсована недостатність (ЛШ=7,1-12,0 ум.од); 4) імунокомпетента неспроможність (ЛШ \geq 12,1 або \leq 0,5 ум.од) за Костюченко А.Д. (2000) [35,143].

2.3 Інструментальні методи дослідження

Для діагностики причин виникнення ГП, післяопераційних ускладнень та оцінки перебігу післяопераційного періоду в контрольній та основній групах хворих використані такі інструментальні методи дослідження: рентгенологічні, ультрасонографічні та ендоскопічні, які є високоінформативними і дають адекватну інформацію перед операцією, для контролю перебігу післяопераційного періоду та діагностики ускладнень.

Вивчення діяльності серця проводили електрокардіографічним методом. Електрокардіографічні показники фіксували на апараті за загальноприйнятою методикою

Рентгенологічні методи дослідження. Оглядова рентгенографія черевної порожнини використовувалась на доопераційному етапі для діагностики перфоративної виразки шлунку та ДПК у 30 хворих, перфорації полого органу у 11 хворих, гострої кишкової непрохідності у 12 хворих. В післяопераційному періоді оглядова рентгенографія органів черевної порожнини була використана для діагностики гнійно-запальних вогнищ черевної порожнини у 76 хворих.

Рентгенологічні дослідження виконувались на апараті DIAGNOMAX, (Угорщина), за загальноприйнятими методиками з використанням стандартних режимів.

Ультрасонографічні методи дослідження. Для уточнення діагнозу в передопераційному періоді та виявлення внутрішньо очеревинних та заочеревинних ускладнень, а також гнійних ускладнень з боку післяопераційної рани використовували метод ультрасонографічного дослідження(УСГ), який дозволяє чітко визначити локалізацію гнійників, їх характер і, тим самим, своєчасно провести корекцію лікувальних заходів [73].

УСГ у хворих проводилась на апаратах SSD-5000, „ALOKA” (Японія) з лінійним датчиком 3,5-5,5 МГц та ультразвуковим універсальним діагностичним сканером класу “Logic” 50MD фірми “General Electric” (США) з конвертним (2,5 – 5,5МГц) та лінійним (6,5 – 13,0МГц) датчиками.

УСГ в передопераційному періоді застосовувалась для виявлення деструктивних змін в жовчному міхурі у 10 пацієнтів, в підшлунковій залозі у 8 пацієнтів, запальних змін жіночих статевих органів у 7 пацієнток, для оцінки мезентеріального кровотоку 8 хворим, з метою диференційної діагностики від нехірургічної патології 12 хворим

В післяопераційному періоді УСГ проводилась всім хворим в комплексі діагностики прогресування гнійно-запальних процесів в черевній порожнині та за очеревинній клітковині.

Ендоскопічні методи дослідження. При виконанні роботи з ендоскопічних методів був використаний метод фіброгастродуоденоскопії. ФГДС дослідження проводили апаратами з волокнистою оптикою Olympus BF-30, Pentax TG29W, Fujinon FG 1Z.

ФГДС проводилась хворим з перфоративною виразкою шлунку та ДПК (30 хворих) та при деструктивному панкреатиті (8 хворих), при травмах органів черевної порожнини –5 хворих.

Лапароскопічний метод. Всі види лапароскопічних маніпуляцій виконували за допомогою стойки для дорослої лапароскопії, до складу якої входили: відеомонітор “Trinitron” (“Sony”), телекамера (DX-20232020PAV), ендоофлатор (модель 26430520), дуомат (модель 20522520), люмінесцентне джерело світла хепон нова (модель 20131520) із світлошнуром, лапароскоп “Norkins” зі скошеною оптикою 30⁰, набір інструментів фірми “Karl Schtorz”. Лапароскопічний метод використовувався в якості як діагностичної процедури, так і лікувальної - при проведенні повторних ВЛС санацій черевної порожнини. При лапароскопічній ревізії оцінювали характер випоту, вираженість парезу шлунково-кишкового тракту, спайкового процесу, визначали поширеність перитоніту, уточнювали джерело ГП, досліджували випіт на бакпосів і чутливість до антибактеріальних препаратів. Санацію черевної порожнини здійснювали промиванням 0,5% - 1% водним розчином бетадину. Обсяг використовуваного розчину залежав від поширеності запального процесу. Виконували евакуацію ексудату з усіх відділів черевної

порожнини з обробкою внутрішньоочеревинних кишень, межпетльових просторів даним розчином в об'ємі 2-4 л. При цьому намагалися домогтися повного очищення вісцеральної і парієтальної очеревини від нашарувань фібрину, розділяли міжкишкові спайки і зрощення, визначали функціональність і адекватність постановки дренажів, при необхідності їх замінювали. Повторна ВЛС здійснювалася через 48-72 години в режимі «за потребою», згідно розроблених прогностичних критеріїв. Відеолапароскопія проводилася з метою діагностики ГП у 23 хворих, в якості ВЛС у 12 хворих.

2.4 Патоморфологічний метод

Оцінка морфометричних показників та активності макрофагів очеревини під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді [42,47,57,142,215].

Проводилось вивчення біоптатів парієтальної очеревини з оцінкою структури, кількості, та проявів функціональної активності макрофагальних клітин очеревини. У хворих виконувалася інцизійна біопсія парієтальної очеревини з області ураження. Забраний матеріал фіксували 10% водним розчином нейтрального формаліну не менше 48 годин, потім його промивали, зневоднювали і заливали в парафін за стандартною схемою. Приготовлені зрізи товщиною 7-8 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, альціановим синім. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях в 40, 100, 200, 400 і 1000 разів. При мікроскопії тканин фрагментів очеревини відзначали наявність патологічних і компенсаторно-приспосувальних змін в них. Для виведення на екран монітора кольорового зображення препаратів використовували плату відеозахоплення «Leadtek WinFast VC 100». Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію (щільність запальних клітинних елементів в тканинах і ексудаті (на 1 мм²), Кількісний склад клітинних елементів запального інфільтрату (у відсотках) і статистичну

обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3».

2.5 Статистичний метод

Визначення достовірності отриманих даних результатів лікування хворих в світлі доказової медицини проводили методом статистичного аналізу. На другому етапі здійснювалось статистичне спостереження (збір матеріалів для їх подальшої обробки). На цьому етапі у якості обліково-статистичного документа, що є джерелом всієї збираємої інформації в процесі дослідження, була формалізована карта обстеження хворого. Основу третього етапу статистичного дослідження склали статистичне групування, обробка матеріалів та їх аналіз.

Статистичний аналіз даних виконувався на ПЕОМ класу Intel Core Duo T9500 (2,2ГГц) в середовищі операційної системи „Windows 7 Professional Edition” із застосуванням прикладних програм, розрахованих на обробку медико-біологічної інформації. Формування, редагування та обробка первинної бази даних проведено програмами "Microsoft Access 2007" та „Microsoft Excel 2007”, якими створена таблиця, кожний запис в якій відображав інформацію по конкретному хворому, а поля були сформовані відповідно до аналізованих даних. Один рядок таблиці містить всю інформацію з карти хворого, а один стовпчик – варіанти кожного з показників. Така реляційна база дозволяла розраховувати середні величини та стандартні похибки середнього, проводити статистичний аналіз, сортувати дані за необхідним критерієм. В останньому рядку вносили формули середнього арифметичного кожного показника та його стандартної похибки ($M \pm m$).

Фільтруванням контингенту хворих згідно з задачею створювалися вторинні таблиці для кожної групи окремо, що містили підсумкові формули для середніх величин. Облік та архівування інформації на папері здійснювався макросом, що роздруковував облікові картки хворого. Для проміжного та кінцевого аналізу даних створювали інтерактивні зведені таблиці та діаграми.

Виконання статистичних розрахунків, здійснювали шляхом переносу електронних таблиць в програму STATISTIKA 6.0, що містить інструменти для їхнього аналізу.

Після доведення нормальності розподілу даних та рівності генеральних дисперсій у вибірках контрольної та основної груп, котрі порівнювалися, застосовували наступні методи статистичної обробки:

Однофакторний дисперсійний аналіз – для перевірки гіпотези про тотожність середніх у двох та більше вибірках (різницею даних між групами хворих та нормою для кожної групи). Статистично достовірними вважали відмінності при $F > F_{\text{критичного}}$ для $\alpha = 0,05$, де F – результат тесту, а α – рівень достовірності для цього методу; 2) t-критерій Стьюдента (двохвибірковий t-тест з однаковими дисперсіями) для порівняння у двох групах. Статистично достовірними вважали різницю при $p < 0,05$, де p – рівень достовірності цього критерію; 3) парний t-критерій Стьюдента (парний двухвибірковий t-тест для середніх) – для оцінки відмінностей показників у одних і тих самих хворих до та після проведеного лікування з $p < 0,05$. У випадку підтвердження нормального розподілу, але нетотожності генеральних дисперсій у сукупностях, котрі порівнювали, використовували двухвибірковий t-тест з різними дисперсіями з $p < 0,05$; 4) формат даних в таблицях $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна похибка середнього арифметичного, кількість спостережень з перевіркою нормальності розподілу.

РОЗДІЛ 3

ЗАКОНОМІРНОСТІ ВИХІДНИХ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНИХ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ, ІМУНО-ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ, ЕНДОТОКСИКОЗУ, ЦИТОПАТИЧНОЇ ГІПОКСІЇ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАКРОФАГІВ ОЧЕРЕВИНИ

3.1 Зміни показників імуно-цитокінового профілю, ендотоксикозу, цитопатичної гіпоксії в залежності від стадії гнійного перитоніту.

Результати дослідження показників цитокінового профілю та маркерів ССЗВ відображено в таблиці (Додаток А.1)

Досліджуючи гемодинамічно-тепмературні показники, як клінічні маркери ССЗВ виявлено, що $t^{\circ}\text{C}$ та PS при реактивній стадії ГП (t: контрольна – $37,8\pm 0,05$, основна – $37,8\pm 0,06$; пульс: – $95,5\pm 1,57$, $95,3\pm 1,59$ відповідно) були більші за значення групи донорів ($36,62\pm 0,09$, $p<0,05$; $72,5\pm 1,89$, $p<0,05$). САТ був менший при реактивній стадії ГП ($114,3\pm 2,65$, $117,4\pm 3,14$) за рівні тиску групи донорів ($124,8\pm 2,34$, $p<0,05$). Зростання $t^{\circ}\text{C}$ і PS, та зниження САТ виявилось і при обстеженні хворих з токсичною і термінальною стадіями ГП, досягаючи пікових значень при термінальній стадії ($38,6\pm 0,06$, $112,3\pm 2,36$, $83,7\pm 1,68$), що свідчило про погіршення клінічного стану хворих при виснаженні компенсаційних можливостей організму.

Оцінюючи динаміку лейкоцитів в хворих з ГП, встановлено, що їх кількість прогресивно зростала в залежності від стадії ГП, що виявлялось в зростанні цього показника в представлених групах хворих, починаючи з групи хворих з реактивною стадією ГП, досягаючи максимальних показників при термінальному ГП.

Схожа динаміка була визначена і в СРП, концентрація якого поступово збільшувалась з терміном наявного ГП з різницею значень як з групою донорів ($8,5 \pm 0,55$, $p < 0,01$), так і з показниками представленого розподілу груп, з максимальним значенням при термінальному ГП (контрольна $36,9 \pm 0,29$, основна $-36,88 \pm 0,291$, $p < 0,01$).

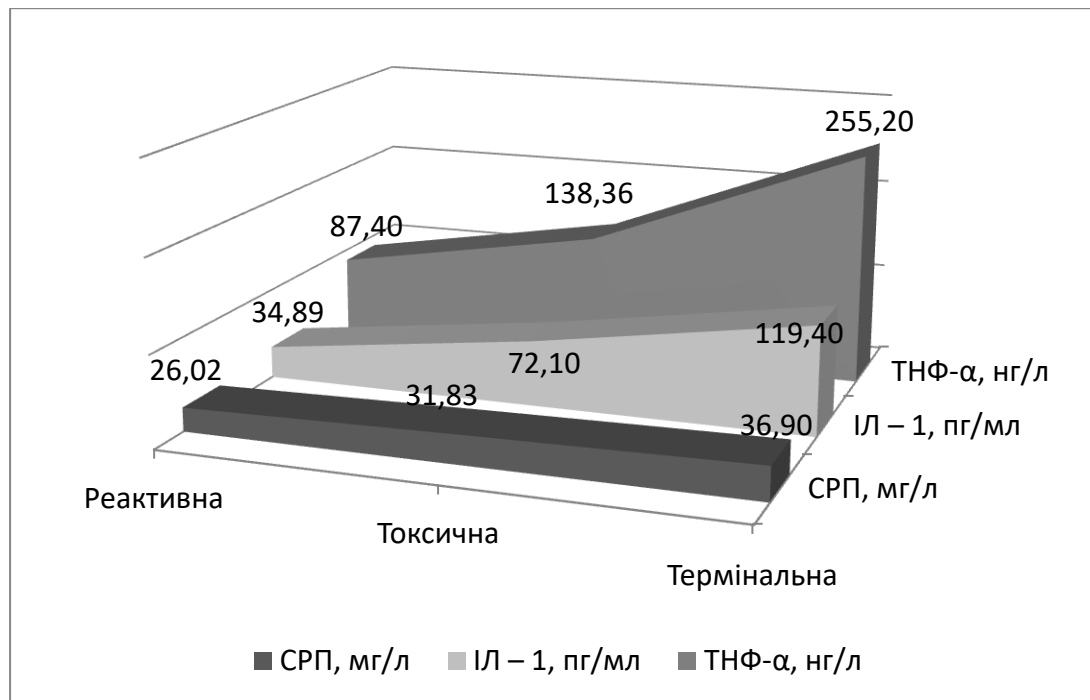


Рис 3.1. Зміни прозапальних гострофазових факторів СРП, ІЛ-1, ТНФ-α в залежності від стадії ГП.

Аналізуючи динаміку прозапальних цитокінів (ТНФ-α, ІЛ-1) у хворих з різними стадіями ГП, виявлено особливості змін їх показників. В представлених групах розподілу спостерігалось прогресивне їх збільшення з наявною різницею значень вже в групі реактивної стадії ГП порівняно з донорами (ТНФ-α $75,1 \pm 9,26$, $p < 0,01$; ІЛ-1 $26,5 \pm 1,22$, $p < 0,01$), причому ця різниця значень спостерігалася між показниками представленого розподілу в групах, досягаючи максимального значення в групі хворих з термінальною стадією ГП (ТНФ-α $255,2 \pm 2,88$, $p < 0,01$; ІЛ-1 $120,5 \pm 0,64$, $p < 0,01$).

Спостерігаючи за змінами мультифункціонального прозапального ІЛ-6,

з'ясовано, що його концентрація збільшувалась в групах хворих з реактивною та токсичною стадіями ГП, порівняно з донорами ($4,2 \pm 0,72$, $p < 0,001$), досягаючи максимуму в токсичній стадії ($32,8 \pm 0,69$, $p < 0,001$), з поступовим зниженням у термінальній стадії ($26,6 \pm 0,4$, $p < 0,001$) (рис. 3.2). Враховуючи, що на ранніх стадіях ІЛ-6 виконує функцію активації решти прозапальних цитокінів, посилюючи ССЗВ, то на пізніх стадіях по мірі зниження його концентрації справляє виражений імуносупресорний вплив, що й пояснює зменшення кількості Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), збільшення Т-супресорів (CD8) з зменшенням значення ІРІ та зменшенням НК-клітин (CD16) у хворих з термінальними стадіями ГП.

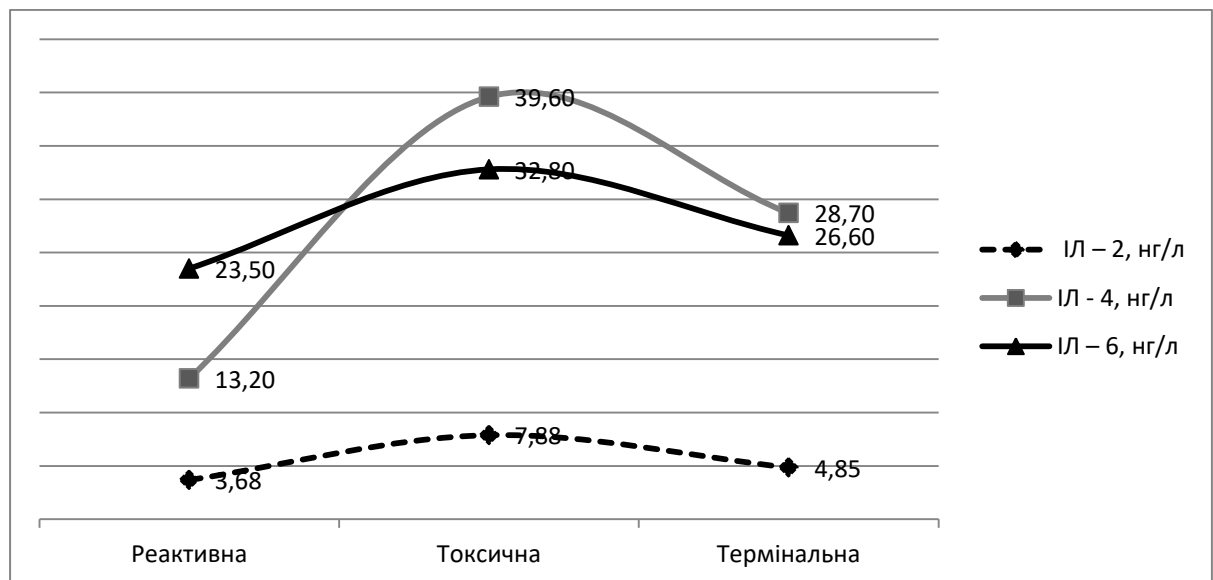


Рис 3.2. Динаміка ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 у хворих контрольної групи в залежності від стадії ГП.

При спостереженні за змінами концентрації ІЛ-2, що відіграє ключову роль в інтеграції діяльності клітинної ланки імунітету, встановлено, що, починаючи з групи хворих з реактивною стадією ГП, спостерігається зростання його кількості в порівнянні з групою донорів ($1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$), показник в реактивній стадії досягав ($3,68 \pm 0,11$, $p < 0,001$) і в групі хворих з токсичною стадією ГП ($7,88 \pm 0,14$, $p < 0,001$), але вже в хворих з термінальним ГП спостерігалось різке зменшення його концентрації порівняно з токсичною

стадією ($4,85 \pm 0,11$, $p < 0,001$). Ці цифрові коливання концентрації ІЛ-2 супроводжувались залежними змінами кількості активованих лімфоцитів, що мали високоафінний рецептор до ІЛ-2 (CD25), які повторювали визначену залежність: CD25 у хворих з термінальною стадією перитоніту, що характеризує пов'язані зміни показників ССЗВ з активністю клітинної ланки імунітету.

Оцінюючи динаміку протизапального цитокіну ІЛ-4, констатовано, що із зростанням стадії ГП спостерігалось прогресивне збільшення їх концентрації в групах хворих з реактивною і токсичною стадіями ГП, порівнюючи їх значення як з групою донорів (ІЛ-4 $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$), так при реактивній стадії, показник складав $13,3 \pm 0,5$, $p < 0,001$, досягаючи свого піку в токсичну стадію ГП $39,9 \pm 0,77$ ($p < 0,001$), з суттєвим падінням концентрації в групі хворих з термінальною стадією ГП $27,3 \pm 0,51$, що пояснює імуносупресивний характер спрямованих змін показників клітинного імунітету, напряду пов'язаних з динамікою протизапальних маркерів.

Таким чином, аналіз динаміки цитокінового профілю констатував, що із зростанням ендотоксикозу спостерігалось прогресивне зростання білків гострої фази запалення - СРП, прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-2) та протизапального цитокіну ІЛ-4 із суттєвим зменшенням концентрації ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 при термінальній стадії ГП.

Розглядаючи показники цитокінового профілю з позиції стадій імунного дистрес-синдрому, встановлено, що із зростанням ендотоксикозу та відповідним поглибленням ступеня важкості ГП в хворих спостерігалась стадія імунологічного дефекту та паралічу в наявних змінах імунореактивності, що прогресивно посилюється на тлі подовженого існування неліквідованого ГП.

Стан імунної системи є важливим і визначальним критерієм в прогресуванні запального процесу в черевній порожнині. Перебіг ГП в великій мірі залежить від адекватності імунної відповіді. Коректна імунна відповідь та достатні функціональні резерви сприяють компенсації запалення. Імунна недостатність у вигляді дистрес-синдрому зумовлює несприятливий перебіг, прогресування вторинного набутого імунодефіциту, який призводить до появи локальних ГСУ, сепсису.

Субпопуляційний аналіз лімфоцитів в межах спостереження клітинного імунітету констатував низку змін, притаманних різним стадіям ГП, зміни зображені на рисунку 3.3. та додатку А.2.

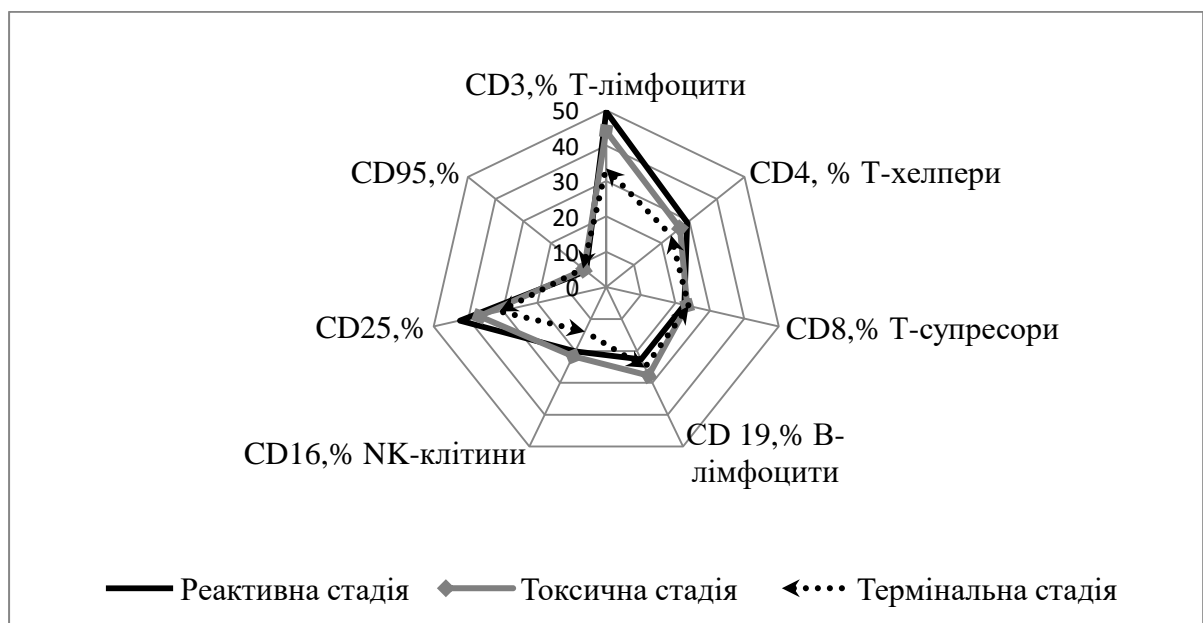


Рис. 3.3. Зміни клітинної ланки імунітету у хворих контрольної групи в залежності від стадії ГП.

Аналізуючи динаміку Т-лімфоцитів крові, виявлено тенденцію до прогресуючого зниження відносно значень донорів ($57,3 \pm 1,4\%$), значення хворих з реактивною стадією склали (контрольна $49,6 \pm 0,7\%$, основна $49,68 \pm 0,75\%$, $p < 0,01$) з подальшим зниженням концентрацій в групах хворих з токсичною ($44,2 \pm 0,44\%$, $43,8 \pm 0,4\%$, $p < 0,01$) і термінальною ($33,6 \pm 0,52\%$, $33,1 \pm 0,49\%$, $p < 0,01$) стадіями ГП.

Оцінюючи динаміку CD8, виявлено, що їх кількість відносно донорів ($22,6 \pm 0,74\%$) та значеннями хворих з реактивною стадією не різнилася ($p > 0,05$). Лише відмічена тенденція до їх збільшення при порівняльному аналізі показників хворих з токсичною стадією (контрольна - $23,5 \pm 0,25$, основна - $23,7 \pm 0,24$, $p < 0,01$) та термінальною стадією ГП ($23,9 \pm 0,49$, $23,6 \pm 0,41$, $p < 0,01$), причому достовірної різниці показника між токсичною і термінальною стадіями ГП не спостерігалось.

Таким чином, спостерігалася різноспрямована динаміка показників CD4 та CD8. Якщо кількість CD4 прогресивно зменшувалася, то CD8 в відносних значеннях стабільна, з тенденцією до їх збільшення у хворих з токсичним і термінальним ГП, що й знайшло своє відображення в оцінці ІРІ. У хворих з реактивною стадією ІРІ різнилося від групи донорів ($1,51 \pm 0,08$) і складало контрольна- $1,29 \pm 0,024$, основна - $1,30 \pm 0,026$ ($p < 0,01$), значення групи хворих з токсичною стадією мали різницю значень з реактивною стадією, і досягало мінімуму в термінальній стадії ГП ($0,98 \pm 0,018$, $1,01 \pm 0,018$, $p < 0,05$). Констатована значна різниця ІРІ в усіх групах, що мало клінічне значення для характеристики стану супресії Т-клітинної ланки імунітету.

Протилежна динаміка прогресивного збільшення констатована після порівняння кількості В-лімфоцитів (CD19) з показником донорів ($20,6 \pm 0,8\%$) в групах хворих з реактивною та токсичною стадіями, де спостерігалось збільшення показника з максимумом $27,9 \pm 0,34$, ($p < 0,01$) та поступовим зниженням при термінальній стадії $25,7 \pm 0,3$ ($p < 0,001$), що, могло свідчити про виснаження гуморального імунітету на тлі прогресування запального процесу.

Оцінюючи зміни НК-клітин (CD16) в представлених групах, виявлено, що вже у хворих з реактивною стадією (контрольна $-20,1 \pm 0,4$, основна - $20,3 \pm 0,45$, $p < 0,01$) спостерігалось їх збільшення з різницею значень порівняно з донорами ($15,6 \pm 0,6\%$, $p < 0,01$) та з різницею значень між показниками реактивної і токсичної стадій ($p < 0,05$), а при термінальній стадії ГП констатовано їх різке зменшення порівняно як з донорами ($13,9 \pm 0,45$, $13,7 \pm 0,4$, $p < 0,05$), так і з показниками хворих з реактивною і токсичною стадіями ГП,

що характеризувало різкий ступінь пригнічення клітинного імунітету.

Аналізуючи динаміку CD25, виявлено, що їх кількість при реактивній стадії складала $42,6 \pm 0,58$, що більше значень донорів ($p < 0,001$) та поступово зменшувалась при токсичній стадії ($36,5 \pm 0,50$, $p < 0,01$), досягаючи мінімуму при термінальній $31,0 \pm 0,39$, порівнюючи як з показником донорів ($p < 0,05$), так і з різницею значень між собою ($p < 0,001$), що не співпадає з динамікою збільшення ІЛ-2 в токсичну стадію ГП, проте, починаючи з термінальної стадії, спостерігалось аналогічне зменшення їх кількості, і воно співпадало з динамікою зменшення ІЛ-2 у хворих з термінальною стадією перитоніту.

Оцінюючи динаміку CD95, виявлено, що його значення прогресивно збільшувалось, починаючи з реактивної стадії ГП ($7,35 \pm 0,022$), коли визначена різниця значень порівняно з донорами ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,01$), досягаючи свого максимального значення при термінальному ГП ($8,45 \pm 0,04$) з різницею порівняно з токсичною стадією ГП ($7,95 \pm 0,022$, $p < 0,01$), що прямо корелювало із важкістю ГП.

Здійснюючи оцінку показників гуморального імунітету (рис. 3.4), виявлено закономірності змін його показників у хворих з ГП.

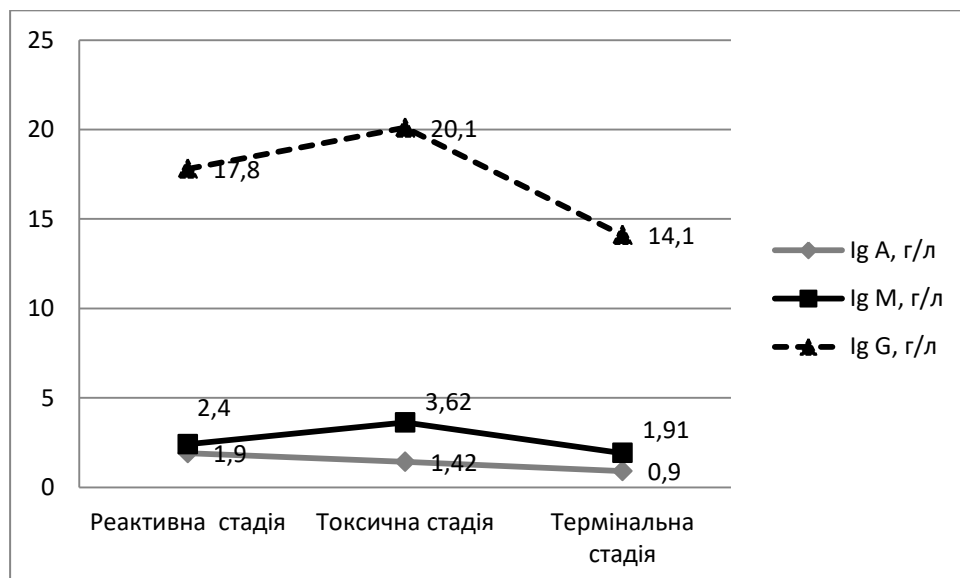


Рис 3.4. Зміни концентрацій імуноглобулінів у хворих основної групи в залежності від стадії ГП.

Визначаючи концентрацію IgA, виявлено, вже починаючи з реактивної

стадії перитоніту ($1,9 \pm 0,13$, $p < 0,05$), відмічено поступове зменшення порівняно з донорами ($2,3 \pm 0,12$), досягаючи максимального зменшення у хворих з термінальною стадією ($0,9 \pm 0,1$, $p < 0,001$), що характеризує крайній ступінь пригнічення гуморальних факторів регіонарного захисту.

Досліджуючи динаміку IgM, виявлена тенденція поступового збільшення його концентрації у хворих з реактивною стадією (контрольна - $2,4 \pm 0,22$, основна - $2,44 \pm 0,23$, $p < 0,01$) та досягнення свого максимального значення при токсичній стадії ($3,65 \pm 0,12$) з різницею значень з групою донорів ($1,6 \pm 0,15$, $p < 0,01$) та між досліджуваними групами ($p < 0,01$). У хворих з термінальним ГП виявлено різке зменшення концентрації високомолекулярного IgM ($1,88 \pm 0,15$) порівняно з токсичною стадією, яке досягало донорських ($1,7 \pm 0,12$, $p > 0,05$), констатуючи важкий ступінь ГП та функціональну неспроможність організму до синтезу високомолекулярних факторів захисту при термінальному ГП.

Подібна динаміка відзначалась при аналізі IgG. Протягом спостереження виявлено прогресивне зростання IgG при реактивній стадії ($17,8 \pm 0,24$, $p < 0,001$ для донорів), ця тенденція зберігалась і в токсичній стадії, в якій виявлена максимальна концентрація досліджуваного параметру ($20,3 \pm 0,32$, $p < 0,001$). Однак, при термінальній стадії відзначено стрімке зниження IgG ($14,1 \pm 0,21$, $p < 0,001$) порівняно із значеннями попередніх груп, хоча і це значення більше за показник донорів ($9,2 \pm 0,24$, $p < 0,001$), що також відображало важкий ступінь пригнічення синтетичної функції, констатуючи її функціональну неспроможність гуморального імунітету.

Таким чином, лабораторний моніторинг імунологічної реактивності в хворих з ГП контрольної та основної груп констатував низку закономірних та обумовлених змін клітинного та гуморального імунітету. Прогресуюче наростання важкості ГП, що обумовлюється терміном існування неліквідованого вогнища інфекції, призводило до зростання лейкоцитозу, значень CD95, що обумовлено впливом зростаючих концентрацій ІЛ-6, В-лімфоцитів (CD19), продукції Ig класу M та G та кількості NK-клітин (CD16)

та CD25, динаміка якого була пов'язана та напряду залежала від коливань вмісту ІЛ-2, де спостерігалось різке зменшення CD25, CD16 та дисфункція CD19 з різким пригніченням синтезу антитіл – падіння концентрації IgM та IgG, а в випадку з крупномолекулярним IgM до рівня, нижчого за такий у донорів. Це відбувалось на тлі прогресуючої лімфоцитопенії, зменшення CD3, CD4, що при незмінній концентрації CD8 призводило до зменшення ІРІ, що обумовлюється імуносупресивним впливом високих концентрацій ІЛ-6, зменшення концентрації IgA.

Результати дослідження маркерів ендотоксикозу відображені в таблиці додатку А.3.

Спостерігаючи за динамікою показників Ег і рівня Нв в хворих з різними стадіями ГП, виявлено, що із зміною стадії ГП рівень досліджуваних показників зменшувався. Так, вже показники при реактивній стадії (Ег – контрольна – $3,99 \pm 0,031$, основна – $3,96 \pm 0,027$, $p < 0,01$; Нв: контрольна – $130,8 \pm 1,39$, основна – $130,4 \pm 1,5$, $p < 0,01$) були менші значень донорів (Ег – $4,32 \pm 0,005$, Нв – $139,2 \pm 2,14$ відповідно). Зменшення досліджуваних показників визначалося при порівнянні значень токсичної і термінальної стадій: Ег – токсична ($3,76 \pm 0,044$, $3,74 \pm 0,045$, $p < 0,05$), термінальна ($3,54 \pm 0,032$, $3,53 \pm 0,034$, $p < 0,01$); Нв – токсична ($125,1 \pm 0,86$, $124,9 \pm 0,95$, $p < 0,05$), термінальна (контрольна – $114,5 \pm 1,13$, $114,1 \pm 1,17$, $p < 0,05$, відповідно). При цьому аналізі також констатовано максимальне зниження досліджуваних показників при термінальній стадії ГП, лабораторно підтверджуючи токсичне ураження кісткового мозку.

Оцінюючи ШЗЕ при ендотоксикозі, встановлено, що із прогресуванням ГП значення зростали, досягаючи максимуму при термінальній стадії. Показник ШЗЕ при реактивній стадії ($34,4 \pm 0,78$) більший значень донорів ($13,1 \pm 0,74$, $p < 0,001$).

Тенденція збільшення ШЗЕ спостерігалася при порівнянні токсичної і термінальної стадій: токсична (контрольна - $46,2 \pm 0,65$, основна - $46,4 \pm 0,67$, $p < 0,01$), термінальна ($58,1 \pm 0,85$, $58,3 \pm 0,87$, $p < 0,01$). Таким чином, динаміка ШЗЕ об'єктивно відображала ступінь ендотоксикозу при ГП.

Спостерігаючи за динамікою сироваткового білку, виявлено, що його концентрація мала тенденцію до зменшення в представлених групах в залежності від стадій ГП, відображаючи ступінь пригнічення синтетичної здатності печінки. Так, концентрація загального білку при реактивній стадії ГП (контрольна - $66,65 \pm 0,715$, основна - $66,53 \pm 0,072$, $p < 0,001$) була меншою за донорів ($76,8 \pm 1,46$, $p < 0,001$). Причому, зменшення концентрації загального білку спостерігалася при порівняльному аналізі значень в представлених групах: токсична ($60,2 \pm 0,42$, $60,3 \pm 0,4$, $p < 0,001$), термінальна ($57,1 \pm 0,8$, $56,8 \pm 0,82$, $p < 0,001$, відповідно), що було максимально низьким.

Аналізуючи зміни лейкоцитарної формули в вигляді розрахункових індексів, констатовано, що із наростанням важкості динаміка ЛШ мала тенденцію до прогресивного збільшення, відображаючи зростання ендотоксикозу, досягаючи максимальних показників при термінальній стадії ГП. Значення ЛШ прогресивно збільшувалось із зростанням стадії ГП. Показник в реактивній стадії (контрольна - $5,35 \pm 0,157$, основна - $5,37 \pm 0,16$, $p < 0,001$) був більший за донорів ($1,0 \pm 0,1$), і ця тенденція до збільшення та наявності різниці в значеннях спостерігалась в групах розподілу при токсичній стадії: ($7,11 \pm 0,085$, $7,14 \pm 0,087$, $p < 0,001$) досягаючи максимуму при термінальною стадії, констатуючи прогресування ендогенної токсемії. Застосовуючи критерії А.Д. Костюченко для інтегральної оцінки імунної недостатності за змінами ЛШ, констатовано, що хворі з реактивною стадією ГП мали компенсовану недостатність, а хворі з токсичною та термінальною стадіями групи – декомпенсовану форму імунної недостатності [35].

Спостерігаючи за динамікою рівнів сечовини та креатиніну в хворих з різними стадіями ГП, виявлено, що із зміною стадії ГП концентрація досліджуваних маркерів збільшувалась. Так, вже показники хворих з

реактивною стадією (сечовина: контрольна - $9,6 \pm 0,18$, основна - $9,5 \pm 0,2$, $p < 0,01$; креатинін: $118,7 \pm 1,32$, $119,3 \pm 1,36$, $p < 0,01$) були більші за донорів ($5,44 \pm 0,45$, $68,2 \pm 3,94$ відповідно). Збільшення досліджуваних показників визначалося при порівнянні значень токсичної і термінальної стадій: сечовина – токсична ($13,6 \pm 0,22$, $13,8 \pm 0,25$, $p < 0,01$), термінальна ($16,3 \pm 0,49$, $16,4 \pm 0,47$, $p < 0,001$); креатинін – токсична ($141,1 \pm 1,70$, $141,4 \pm 1,75$, $p < 0,01$), термінальна ($213,2 \pm 5,67$, $215,4 \pm 5,55$, $p < 0,01$). При цьому також констатовано максимальне підвищення показників при термінальній стадії ГП, підтверджуючи стан гепато-ренальної дисфункції.

Зміни МСМ при різних стадіях ГП обумовлені прогресуванням СПОН. Так, порівнюючи показники при реактивній стадії (контрольна - $0,309 \pm 0,002$, основна - $0,310 \pm 0,003$, $p < 0,01$) з значеннями донорів ($0,187 \pm 0,010$), констатовано збільшення рівня МСМ. Виявлена тенденція прогресивного збільшення рівня МСМ зберігалась і для представлених хворих з токсичною ($0,374 \pm 0,001$, $p < 0,01$; $0,376 \pm 0,001$, $p < 0,01$) і термінальною стадією в контрольній і основних групах ($0,463 \pm 0,003$, $0,462 \pm 0,003$, $p < 0,01$) з максимумом при термінальній стадії. Таким чином, динаміка МСМ у хворих з ГП достовірно відображала ступінь ендотоксикозу, констатуючи відповідний рівень декомпенсації детоксикаційної здатності організму.

Аналізуючи зміни показників патологічних сполук ряду гемоглобіну СОНб і МтНб виявлено, що їх рівень був підвищений у хворих з реактивною стадією (СОНб – основна $4,79 \pm 0,025$, контрольна – $4,76 \pm 0,023$, $p < 0,001$; МтНб – основна $7,72 \pm 0,03$, контрольна – $7,71 \pm 0,03$, $p < 0,001$), вони були вищі за показники донорів (МтНб – $2,05 \pm 0,4\%$, та карбоксигемоглобіну – $2,2 \pm 0,21\%$). Виявлене збільшення було характерне і для наступних стадій розвитку ГП. При токсичній стадії показники продовжували зростати (СОНб $5,65 \pm 0,05$, $5,63 \pm 0,051$, $p < 0,001$; МтНб - $12,78 \pm 0,12$, $12,81 \pm 0,10$, $p < 0,001$), досягаючи максимальних значень при термінальному ГП (СОНб – $7,91 \pm 0,078$, $7,9 \pm 0,08$, $p < 0,001$; МтНб – $20,15 \pm 0,22$, $20,17 \pm 0,023$, $p < 0,001$, відповідно) (рис. 3.5).

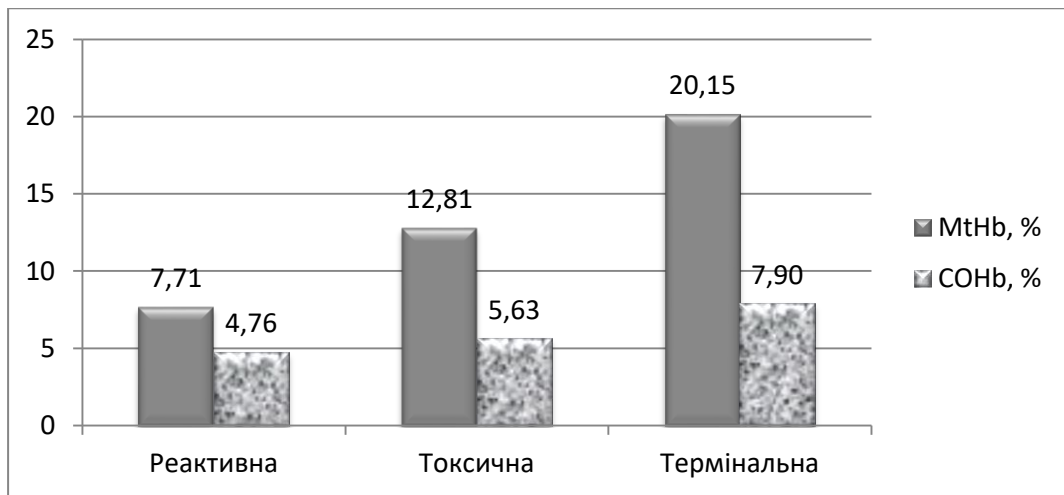


Рис. 3.5. Кількість COHb і MtHb у хворих контрольної групи в залежності від стадії ГП.

Розглядаючи дані показники з точки зору розвитку стадій ГП нами було розроблено спосіб їх діагностики (Патент на корисну модель № 105282). Визначення на етапі підготовки до оперативного втручання патологічних сполук гемоглобіну, метгемоглобіну (MtHb) та карбоксигемоглобіну (COHb): при значенні MtHb $7,69 \pm 0,77\%$ та COHb $4,79 \pm 0,21\%$ діагностовано реактивну стадію, при значенні MtHb $12,72 \pm 1,11\%$ та COHb $5,51 \pm 0,45\%$ діагностовано токсичну стадію, при значенні MtHb $19,89 \pm 1,98\%$ та COHb $7,86 \pm 1,02\%$ діагностують термінальну стадію ГП.

3.2 Зміни показників імунно-цитокінового профілю та ендотоксикозу в залежності від поширення гнійного перитоніту.

Досліджуючи температурно-гемодинамічні показники (див.додаток А.4.) виявлено, що $t^{\circ}\text{C}$ та PS при місцевому ГП ($t^{\circ}\text{C}$: контрольна – $37,86 \pm 0,058$, основна – $37,88 \pm 0,06$, ($p < 0,01$); PS: контрольна – $97,3 \pm 0,81$, основна – $96,4 \pm 0,91$, $p < 0,05$) були більші за значення донорів ($36,62 \pm 0,09$; $72,5 \pm 1,89$) САТ був менший при місцевому ГП ($113,4 \pm 1,78$, $115,6 \pm 1,85$, $p < 0,05$) за рівні донорів ($124,8 \pm 2,34$). Зростання $t^{\circ}\text{C}$ і PS та зниження САТ виявилось і при обстеженні хворих з дифузним і розлитим ГП, досягаючи пікових значень при

розлитому ураженні очеревини ($38,42 \pm 0,074, 110,5 \pm 1,78, 91,5 \pm 1,88$), що свідчило про погіршення клінічного стану хворих при наростанні площі ураження очеревини, але показники PS при дифузному і розлитому ГП відрізнялись незначно ($p > 0,05$).

Вивчаючи динаміку кількості лейкоцитів в хворих з ГП, встановлено, що їх кількість зростала в залежності від поширення ГП, що виявлялось у зростанні ($p < 0,05$) показника в представлених групах хворих, збільшившись в групі місцевого ГП порівнюючи із значенням донорів ($6,5 \pm 0,36 \times 10^9$, $p < 0,001$) з максимумом при розлитому ГП ($18,9 \pm 0,46$).

Концентрація СРП поступово збільшувалась з розповсюдженням ГП з різницею значень як з групою донорів ($8,5 \pm 0,55$, $p < 0,01$), так і з показниками представленого розподілу груп, з максимальним значенням у хворих з розлитим ГП ($35,22 \pm 0,49$, $36,1 \pm 0,55$, $p < 0,01$).

Аналізуючи динаміку прозапальних цитокінів у хворих з різними стадіями ГП, виявлено особливості змін їх показників (ТНФ- α , ІЛ-1). В представлених групах розподілу спостерігалось прогресивне їх збільшення з різницею значень вже в групі хворих з місцевим ГП порівняно з донорами (ТНФ- α $75,1 \pm 9,26$, $p < 0,01$; ІЛ-1 $26,5 \pm 1,22$, $p < 0,01$), причому ця різниця спостерігалася між показниками в усіх групах хворих, досягаючи максимального значення при розлитому ГП (ТНФ- α $191,29 \pm 8,58$, $p < 0,01$; ІЛ-1 $92,0 \pm 3,62$, $p < 0,001$).

Спостереження за змінами концентрації ІЛ-2, констатовано, що, починаючи з групи хворих з місцевим ГП, спостерігається зростання його кількості в порівнянні з донорами ($1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$), показник досягав при локальному процесі ($4,60 \pm 0,38$, $p < 0,001$), а в групах хворих з дифузним і розлитим характером ураження він був вищий за показники групи з місцевим ГП, але між собою різниці не мали ($p > 0,05$). Ці цифрові коливання концентрації ІЛ-2, на наш погляд, пов'язані з первинною активацією даного фактора на ініціальному етапі, з подальшим виснаженням при розповсюдженні процесу по очеревині.

Оцінюючи динаміку протизапального цитокіну ІЛ-4, констатовано, збільшення його концентрації спостерігалось при місцевому та групах хворих з дифузним і розлитим ГП, порівнюючи їх значення з донорами (ІЛ-4 $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$). При місцевому ГП показник складав $18,35 \pm 1,67$ ($p < 0,001$), досягаючи своїх піку при розлитому ГП $32,3 \pm 1,37$ ($p < 0,001$) (для місцевого перитоніту), але достовірно ($p > 0,05$) не відрізняючись від групи хворих з дифузним ГП, що пояснює імуносупресивний характер спрямованих змін показників клітинного імунітету в хворих з ГП, напряду пов'язаних з динамікою протизапальних маркерів.

Спостерігаючи за змінами ІЛ-6, з'ясовано, що його концентрація збільшувалась в групах хворих з місцевим ГП ($25,15 \pm 0,98$, $p < 0,001$) в порівнянні з донорами ($4,2 \pm 0,72$, $p < 0,001$) та, досягаючи максимуму, при розлитому ГП ($28,6 \pm 0,72$, $p < 0,001$ для місцевого та групи донорів), але не відрізняючись ($p > 0,05$) від хворих з дифузним ГП ($28,18 \pm 1,24$).

Таким чином, аналіз клінічної і лабораторної динаміки показників ССЗВ констатував, що із наростанням поширення гнійного запалення по очеревині в хворих з ГП спостерігалось, прогресивне зростання $t^{\circ}C$ та PS, із зменшенням САТ, збільшення білків гострої фази запалення - СРП, прозапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1). В динаміці протизапального цитокіну ІЛ-4 та мультифункціональних ІЛ-2, ІЛ-6 хоча і відмічалось поступове збільшення концентрації, але воно було достовірним тільки при місцевих формах ГП, достовірно не відрізняючись в групах хворих з розлитим і дифузним ураженням, що не відображало наростання важкості ГП.

Стан імунної відповіді при різних за поширенням формах ГП відображений в додатку А.5.

Субпопуляційний аналіз лімфоцитів в межах спостереження клітинного імунітету констатував низку змін, притаманних різним за поширенням видам ГП.

Аналізуючи динаміку Т-лімфоцитів виявлено, що вихідний рівень CD3 був нижчим відносно значень донорів ($57,3 \pm 1,4$), у хворих з місцевим ГП склали (контрольна $48,5 \pm 0,41$, основна $48,1 \pm 0,33$, $p < 0,01$) з подальшим зниженням концентрацій при дифузному (контрольна $41,4 \pm 1,1$, основна $42,2 \pm 1,21$, $p < 0,01$) і розлитому ГП (контрольна $38,4 \pm 1,44$, основна $39,1 \pm 1,32$, $p < 0,01$).

Оцінюючи динаміку CD8, виявлено, що їх кількість відносно донорів ($22,6 \pm 0,74$) та значеннями хворих з місцевим ГП не різнилася ($p > 0,05$). Лише відмічена тенденція до їх збільшення при порівняльному аналізі показників хворих з дифузним ($23,4 \pm 0,28$, $23,6 \pm 0,3$, $p < 0,01$) та розлитим ГП ($23,5 \pm 0,21$, $23,3 \pm 0,25$, $p < 0,01$, для місцевого ГП і донорів), причому різниці ($p > 0,05$) між розлитим і дифузним ГП та показником донорів не спостерігалось.

Таким чином, спостерігалася різноспрямована динаміка показників Т-хелперів та Т-супресорів. Якщо кількість CD4 прогресивно зменшувалася, то CD8 в відносних значеннях стабільна, з тенденцією до їх збільшення у хворих з дифузним і розлитим ГП, що й знайшло своє відображення в оцінці ІРІ. У хворих з місцевим ГП значення ІРІ різнилося від донорів ($1,51 \pm 0,08$) і складало $1,26 \pm 0,024$, $1,29 \pm 0,026$ ($p < 0,01$) відповідно, значення групи хворих з дифузним і розлитим ГП мали різницю з місцевою формою і не мали ($p > 0,05$) між собою, досягаючи мінімального рівня при розлитому ГП ($1,06 \pm 0,06$, $1,01 \pm 0,018$, $p < 0,01$ для показника донорів і місцевого ГП).

Констатовано збільшення рівня CD19 після порівняння з показником донорів ($20,6 \pm 0,8$) в усіх групах. Спостерігалось збільшення показника при місцевому і дифузному ГП з максимумом при розлитому ГП ($26,4 \pm 0,4$, $p < 0,01$ для місцевого і норми). Різниці значень між дифузним і розлитим ГП не спостерігалось. Це могло свідчити про виснаження гуморального імунітету на тлі поширення запального процесу по очеревині.

Оцінюючи зміни CD16 в представлених групах, виявлено, що при місцевому ГП (контрольна - $20,4 \pm 0,29$, основна - $20,7 \pm 0,34$, $p < 0,01$) спостерігалось їх збільшення порівняно з донорами ($15,6 \pm 0,6$, $p < 0,01$) та з

різницею між показниками хворих з дифузним і розлитим ГП, де констатовано їх зменшення порівняно з місцевим, досягаючи мінімуму при розлитому ГП ($17,6 \pm 0,69$, $17,3 \pm 0,59$, $p < 0,01$), залишаючись більше значень донорів. Що вказувало на пригнічення клітинного імунітету при подальшому розповсюдженні процесу.

Аналізуючи динаміку CD25, виявлено, що їх кількість при місцевому ГП складала $41,6 \pm 0,45$, що було більше значень донорів $35,2 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), та поступово зменшувались при дифузному ($35,2 \pm 0,72$, $p < 0,01$ для місцевого ГП, та $p > 0,05$ для групи донорів), досягаючи мінімуму при розлитому $33,8 \pm 0,52$, порівнюючи як з донорами ($p < 0,05$), так і між собою ($p > 0,05$), що не співпадає з динамікою збільшення ІЛ-2 при дифузному і розлитому ГП, проте в обох цих групах спостерігалась стабілізація рівня показника ІЛ-2 з відсутністю різниці між ними.

Оцінюючи динаміку CD95, виявлено, що його значення збільшувалось, починаючи з групи хворих з місцевим ГП ($7,48 \pm 0,05$), коли визначена різниця значень порівняно з донорами ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,01$), досягаючи свого максимального значення при розлитому ГП ($8,03 \pm 0,04$, $p < 0,01$ для місцевого і донорів) з відсутністю різниці порівняно з дифузним ГП ($7,93 \pm 0,07$, $p > 0,05$), не відображаючи важкості і поширеності ГП.

Здійснюючи оцінку гуморального імунітету, виявлено закономірності змін його показників у хворих з ГП. При аналізі IgG відзначалось, що показник був вище рівня донорів в усіх групах спостереження. Рівень IgG при місцевому ГП ($18,3 \pm 0,23$, $p < 0,001$ для донорів), був вищий референтного показника. При розлитому і дифузному ГП спостерігалось поступове зниження концентрації з мінімумом - $16,6 \pm 0,69$ ($p < 0,001$ для донорів). Однак, у хворих з дифузним і розлитим ГП різниці не спостерігалось ($p > 0,05$), хоча і ці значення були більше за показник донорів ($9,2 \pm 0,24$, $p < 0,001$), що констатувало зростаючу функціональну неспроможність гуморального імунітету.

Досліджуючи динаміку IgM, не виявлено тенденції до змін

концентрації в залежності від поширення запального процесу, хоча і визначалась різниця значень з донорами ($1,6 \pm 0,15, p < 0,01$), між досліджуваними групами різниці не було ($p > 0,05$), що на наш погляд, не відображало прогресування запального процесу, динаміка даного показника більш характерна для зміни стадій ГП і мало залежить від поширення процесу.

Визначаючи концентрацію IgA, виявлено, що вже, починаючи з місцевого ГП ($1,79 \pm 0,11, p < 0,01$), відмічено поступове зменшення порівняно з донорами ($2,3 \pm 0,12$), досягаючи максимального зменшення у хворих з розлитим ГП ($0,9 \pm 0,1, p < 0,01$), без різниці ($p > 0,05$) із значенням при дифузному ГП, що не в повній мірі характеризує ступінь пригнічення гуморальних факторів регіонарного захисту.

Спостерігаючи за динамікою показників Eг і рівня Hб в хворих з різним за поширенням ГП, виявлено, що із поширенням процесу по очеревині рівень маркерів зменшувався. Так, показники хворих з місцевим ГП (Eг: контрольна – $3,98 \pm 0,03$, основна – $3,95 \pm 0,03, p < 0,05$; Hб: $131,2 \pm 1,35, 130,1 \pm 1,37, p < 0,05$) були менші значень донорів (Eг $-4,32 \pm 0,05$, Hб $-139,2 \pm 2,14$ відповідно). Зменшення досліджуваних показників визначалася і при порівнянні значень в групах хворих з дифузним і розлитим ГП. Рівень Eг при дифузному ГП склав в контрольній групі $-3,76 \pm 0,044$, основній $-3,74 \pm 0,045 (p < 0,001)$, для розлитого ГП: $3,63 \pm 0,03, 3,6 \pm 0,021, (p < 0,01)$; Hб – дифузний ($124,2 \pm 1,41, 123,3 \pm 1,38, p < 0,01$); розлитий ГП ($118,9 \pm 1,2, 117,8 \pm 1,18, p < 0,001$). При цьому аналізі також констатовано максимальне зниження показників при розлитому ГП, що вказує на максимальну абсорбцію бактеріальних ендотоксинів з негативним впливом на гемопоез (додаток А.6.).

Оцінюючи зростання ендотоксикозу за динамікою ШЗЕ, встановлено, що із збільшенням площі ураження очеревини значення зростали, досягаючи максимальних показників при розлитому ГП. Показник ШЗЕ при місцевих ураженнях ($35,0 \pm 0,84$, $p < 0,001$) був вищий значень донорів ($13,1 \pm 0,74\%$). Тенденція збільшення ШЗЕ спостерігалася при порівнянні в групах хворих з дифузним і розлитим ГП: ($45,3 \pm 1,08$, $45,6 \pm 1,05$, $p < 0,01$), ($53,5 \pm 1,1$, $52,5 \pm 1,07$, $p < 0,001$). Таким чином, динаміка ШЗЕ об'єктивно відображала ступінь ендотоксикозу у хворих з ГП, засвідчувала метаболічний вплив прогресивного збільшення ендотоксемії і збільшення проникності еритроцитів внаслідок проявів ГП.

Спостерігаючи за динамікою сироваткового білку, виявлено, що його концентрація зменшувалась в представлених групах в залежності від стадій ГП, відображаючи ступінь пригнічення синтетичної функції печінки. Так, концентрація загального білку у хворих з місцевим ГП (контрольна - $65,94 \pm 0,7$, основна - $66,04 \pm 0,075$, $p < 0,001$) була меншою за донорів ($76,8 \pm 1,46$, $p < 0,001$). Причому, ця тенденція зменшення концентрації спостерігалася при порівнянні значень у хворих з термінальним і розлитим ГП, але між собою ці групи достовірно не різнились ($p > 0,05$).

Досліджуючи рівні сечовини та креатиніну в хворих з різним розповсюдженням ГП, виявлено, що із збільшенням площі ураження ГП концентрація маркерів збільшувалась. Так, вже показники хворих з місцевим ГП (сечовина: $9,8 \pm 0,25$, $9,7 \pm 0,2$, $p < 0,001$; креатинін: $119,2 \pm 1,44$, $120,2 \pm 1,5$, $p < 0,001$) були збільшені в порівнянні із донорами ($5,44 \pm 0,45$, $68,2 \pm 3,94$ відповідно). Тенденція до збільшення досліджуваних показників визначалася при порівнянні значень при дифузному і розлитому ГП: сечовина – дифузний ($12,8 \pm 0,18$, $13,0 \pm 0,21$, $p < 0,001$), розлитий ($15,9 \pm 0,39$, $15,94 \pm 0,405$, $p < 0,001$); креатинін – дифузний ($134,7 \pm 0,91$, $136,1 \pm 0,88$, $p < 0,001$), розлитий ($164,1 \pm 3,86$, $167,1 \pm 3,9$, $p < 0,001$, відповідно). При цьому аналізі також констатовано максимальне підвищення досліджуваних показників при розлитому ГП, лабораторно підтверджуючи СПОН при поширеному ураженні очеревини.

Зміни МСМ при розповсюдженні запального процесу обумовлені різним ступенем СПОН. Так, порівнюючи показники хворих з місцевим ГП (контрольна - $0,314 \pm 0,003$, основна - $0,318 \pm 0,004$, $p < 0,001$) із значеннями донорів ($0,187 \pm 0,010$), констатовано збільшення рівня МСМ. Виявлена тенденція прогресивного збільшення рівня МСМ зберігалась і для хворих з дифузним і розлитим ГП в контрольній і основних групах з максимальними показниками МСМ в групі хворих з термінальною стадією ГП ($0,415 \pm 0,008$, $0,417 \pm 0,009$, $p < 0,01$). Таким чином, динаміка МСМ у хворих з ГП достовірно відображала ступінь ендогенної токсемії та втрату детоксикаційної здатності організму.

Аналізуючи зміни лейкоцитарної формули в вигляді розрахункових індексів у хворих з ГП, констатовано, що із наростанням важкості динаміка ЛШ мала тенденцію до збільшення, відображаючи зростання ендотоксикозу у хворих з ГП, досягаючи максимуму при розлитому ГП. Виявлено, що значення ЛШ прогресивно збільшувалось із зростанням ділянки ураження очеревини. Показник при місцевому ГП (контрольна - $5,36 \pm 0,16$, основна - $5,39 \pm 0,14$, $p < 0,001$) був більший за значення донорів ($1,0 \pm 0,1$), і ця тенденція до збільшення та наявності різниці в значеннях спостерігалась в групах розподілу при дифузному: ($7,07 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,22$, $p < 0,001$), досягаючи максимальних показників в групі хворих із розлитим ГП, вказуючи на прогресування важкості захворювання.

Аналізуючи зміни СОНб і МтНб, як маркерів цитопатичної гіпоксії, виявлено, що їх рівень зростав у хворих з місцевим ГП (СОНб – основна - $5,31 \pm 0,15$, контрольна – $5,37 \pm 0,17$, $p < 0,001$; МтНб: основна - $8,53 \pm 0,22$, контрольна – $8,60 \pm 0,26$, $p < 0,001$), що було вище за показники донорів (МтНб – $2,05 \pm 0,4$, та СОНб – $2,2 \pm 0,21$).

Прогресивне збільшення було характерне і при поширенні процесу по очеревині. При дифузному ГП показники зростали (СОНб - $5,91 \pm 0,19$, $5,87 \pm 0,017$, $p < 0,001$; МтНб – $13,5 \pm 0,71$, $13,27 \pm 0,66$, $p < 0,001$), досягаючи свого піку при розлитому ГП (СОНб – $6,60 \pm 0,19$, $6,62 \pm 0,20$, $p < 0,001$; МтНб – $15,69$

$\pm 0,71$, $15,64 \pm 0,69$, $p < 0,001$), відмічаючи наростання рівня цитопатичної гіпоксії, та порушення внутрішньоклітинного метаболізму із збільшенням площі ураження очеревини.

3.3 Морфологічні зміни очеревини та активності макрофагів очеревини в залежності від стадії гнійного перитоніту.

Під час гістологічного дослідження парієтальної очеревини у хворих з ГП токсичної стадії до проведення операції відзначалися її великі ділянки, на яких мезотелій був відсутній (злущений). Там же, де мезотелій зберігався, він набував овально-округлої форми і був збільшений в розмірах за рахунок набухання (гідропічної дистрофії) цитоплазми, яка мала базофільний відтінок. Ядро у таких клітин також збільшувалось і ставало гіперхромним (рис. 3.1).

У підлеглих тканинах очеревини, переважно в її глибокому решітчастому колагеново-еластичному шарі, визначалась нерівномірна дифузна інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами, макрофагальними і лімфоїдними (лімфоцити і плазматичні клітини) елементами. Останні визначалися нерегулярно, переважно периваскулярно.

Також відмічались ознаки набряку, нерівномірного кровонаповнення судин гемомікроциркуляції, що супроводжувались осередковими діapedезними крововиливами, явищами лейкопедезу, значним набуханням ендотелію капілярів і венул.

Щільність запальної клітинної інфільтрації в тканинах очеревини становила 1964 клітини/ мм^2 , відсоткове співвідношення її клітинних елементів – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити - 57%, еозинофіли -9%, макрофаги-31%, лімфоїдні елементи - 3%. У той же час, на очеревині відзначався ексудат у вигляді плівчастих накладень, в складі якого перебували нитки фібрину, поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити і еозинофіли, моноцитарні макрофаги (т.зв. стимульовані перитонеальні макрофаги), також, в невеликому числі, лімфоїдні елементи (рис 3.2).

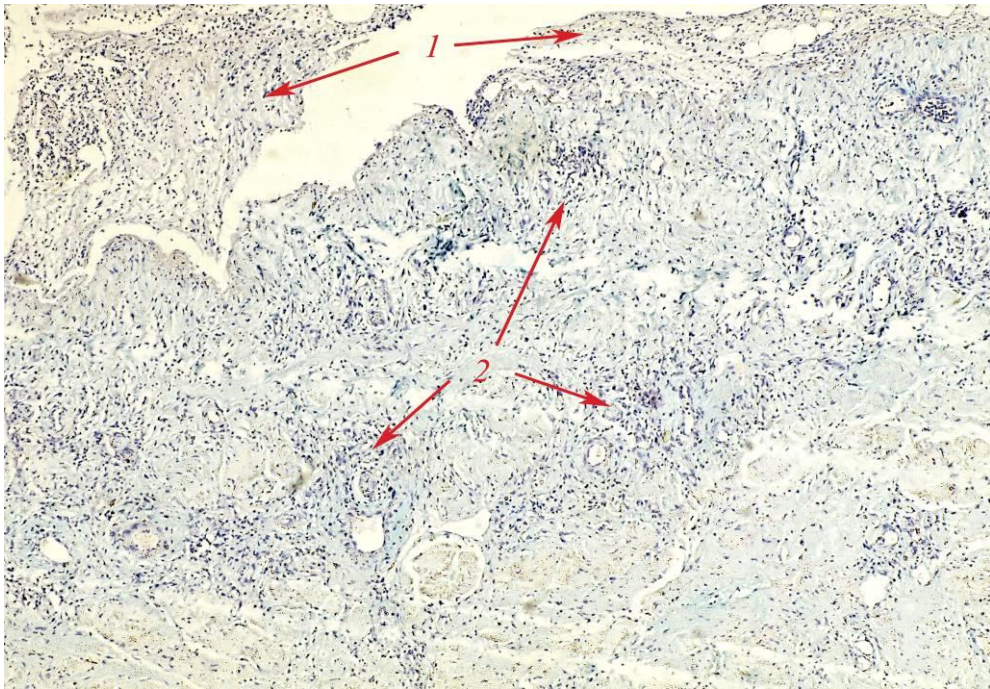


Рис.3.1. Мікропрепарат парієтальної очеревини при токсичній стадії ГП. Фібринозно-гнійний ексудат (1), запальна клітинна інфільтрація тканин очеревини (2). Альціановий синій x 40.

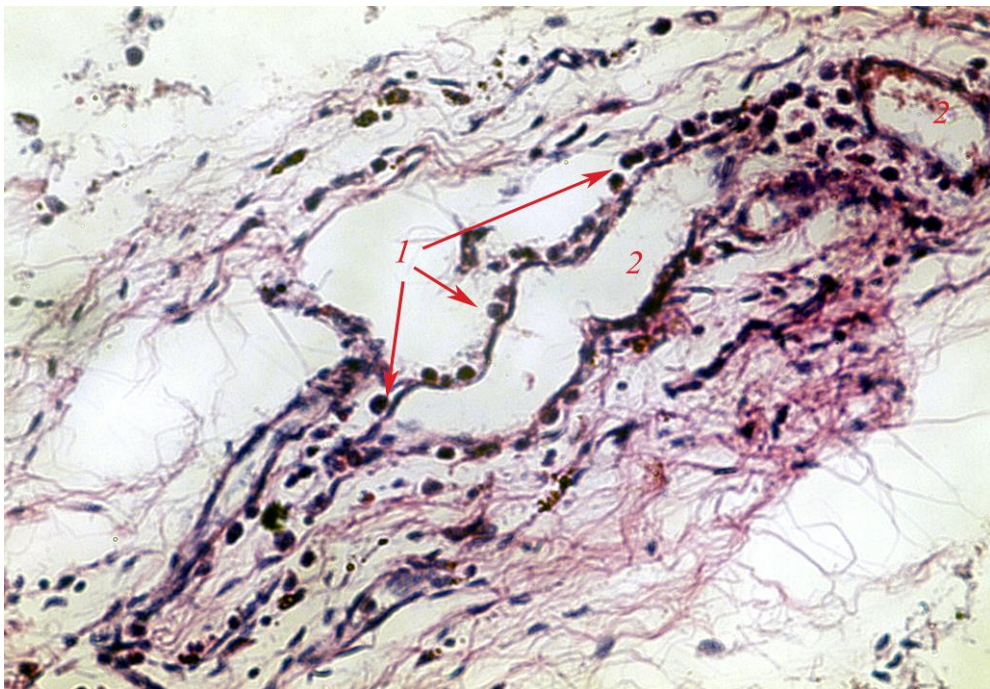


Рис. 3.2. Вихід поліморфноядерних лейкоцитів (1) за межі гемокапілярів (2) очеревини у хворого з перитонітом токсичної фази. ГЕ. X400.

Щільність клітин запалення в ексудаті становила 2304 клітини/мм²; їх

співвідношення – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити - 47%, еозинофіли -7%, макрофаги - 41%, лімфоїдні елементи - 5%. Крім того, в складі ексудату був присутній злушений мезотелій очеревини у вигляді то цілих пластів, то окремих округлих або сплюснених клітин з ознаками некробіозу і некрозу, а також гідропічної дистрофії (рис.3.3).

Таким чином, у хворих з токсичною стадією ГП перед проведенням операції морфологічно мало місце характерне фібринозно-гнійне запалення з наявністю фібринозно-гнійного ексудату.

Під час гістологічного дослідження парієтальної очеревини у хворих з термінальною стадією ГП, на початку проведення оперативних заходів, відзначались не тільки поширені ділянки її поверхні без мезотелія, але і ділянки з некротичними змінами тканин всієї безсудинних шарів. Збережений на невеликих обмежених ділянках мезотелій мав ознаки некробіоза і некрозу, вакуолізації. Крім зазначених некротичних змін, в підлеглих тканинах очеревини відзначались ознаки набряку, судини гемомікроциркуляції були паретично розширені з вкрай нерівномірним кровонаповненням, набуханням ендотелію. Запальна клітинна інфільтрація поліморфноядерними лейкоцитами, еозинофілами, лімфоїдними і макрофагальними елементами була нерівномірною, часто мала переважно вогнищевий периваскулярний характер. Щільність запальної клітинної інфільтрації в тканинах очеревини становила 2167 клітин в мм^2 , співвідношення її клітинних елементів – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити -79%, еозинофіли - 5%, макрофаги - 14%, лімфоїдні елементи - 2%. Безпосередньо на очеревині, на значному протязі і проникаючи в глибину її тканин, розташовувався ексудат з властивими йому елементами у вигляді грубих ниток фібрину, мас фібриноїда (т. з. фібриноїдної субстанції), поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів і еозинофілів, лімфоїдних елементів і моноцитарних макрофагів. Значна частина нейтрофільних лейкоцитів перебували в стані розпаду (рис 3.4).

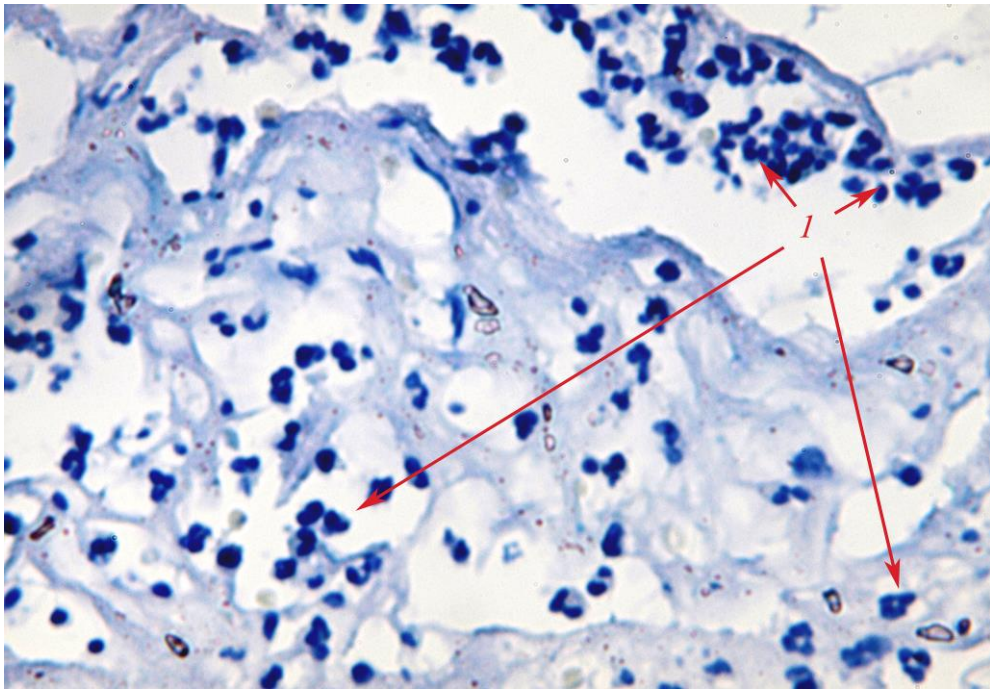


Рис.3.3. Поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити (1) в складі ексудату у хворого з токсичною стадією ГП. Альціановий синій. x1000.

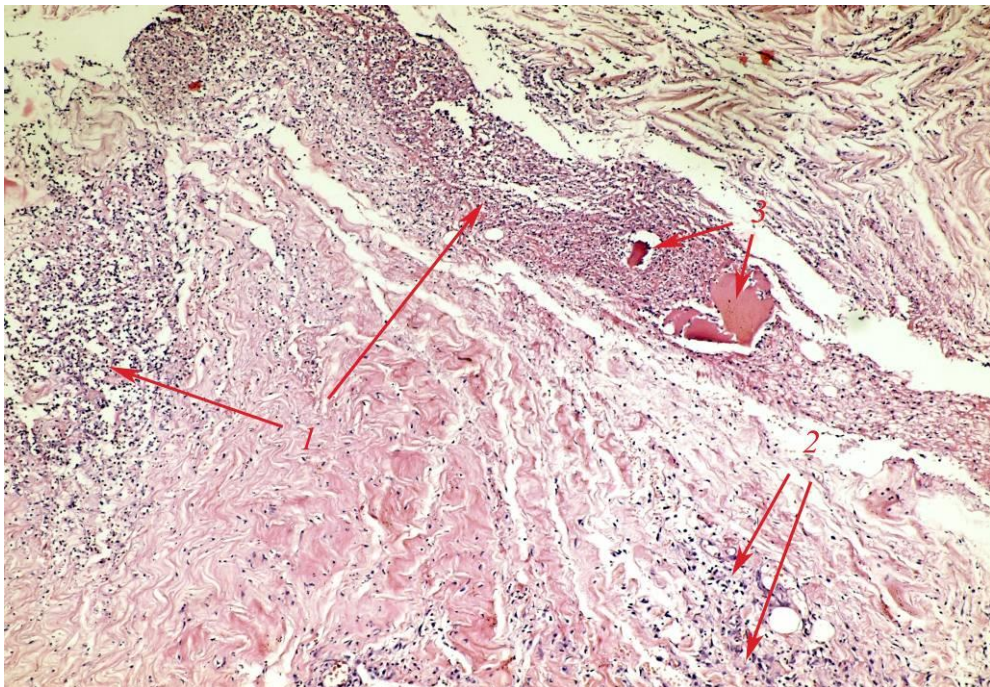


Рис.3.4. Мікроператит парієтальної очеревини при термінальній стадії ГП. Фібринозно-гнійний ексудат з тканинним детритом (1), запальна клітинна інфільтрація тканин очеревини (2), фібриноїдні маси (3). ГЕ. x 40.

Щільність запальних клітинних елементів в ексудаті становила 2052

клітини в мм^2 , їх співвідношення – поліморфноядерні нейтрофілі лейкоцити - 69%, еозинофіли - 7%, макрофаги - 18%, лімфоїдні елементи - 6%. Також у складі ексудату виявлявся злущений мезотелій очеревини, переважно з ознаками некробіозу і некрозу, гідропічної дистрофії.

Таким чином, у хворих з термінальною стадією ГП до проведення лікувальних заходів морфологічно мало місце характерне гнійно-фібринозне запалення різного ступеня вираженості, некротичних компонентів і наявності фібринозно-гнійного ексудату.

В цілому, щільність запального інфільтрату у хворих в залежності від зазначених стадій ГП достовірно не відрізнялась. Однак, співвідношення клітинних елементів в ньому говорить про більш низький вміст в термінальній стадії макрофагів в очеревині і ексудаті на момент першого оперативного втручання (лапаротомії), що, в свою чергу, свідчить про важкий токсикоз і вказує на несприятливий перебіг процесу.

Таким чином, клінічний та лабораторний моніторинг ендотоксикозу, імунно-цитокінового профілю, цитопатичної гіпоксії в хворих з ГП контрольної та основної груп в залежності від поширення запального процесу по очеревині констатував низку змін. Прогресуюче наростання площі ураження очеревини при ГП, відображалось погіршенням клінічного стану хворого (гіпертермія, тахікардія, гіпотонія), зростання лейкоцитозу, ЛШ, рівнів СРП, прогресивного збільшення значень сечовини, креатиніну, МСМ, збільшенням прозапальних цитокінів ІЛ-1, ТНФ- α . В той час як зростання маркерів цитопатичної гіпоксії СОНь, МтНь, збільшення концентрації мультифункціональних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-6, протизапального ІЛ-4, В-лімфоцитів (CD19), збільшення рівнів продукції імунoglobulinів класу М та G та кількості CD16 та CD25, з поступовим падінням CD16 та дисфункція CD19 з різким пригніченням синтезу антитіл, прогресуюча лімфоцитопенія, зменшення Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів (CD4), що на тлі незмінної концентрації Т-супресорів (CD8), зменшення ІРІ (CD4/CD8) та концентрації ІgА були більш характерні при зміні стадій ГП і мало залежали від поширення

процесу по очервині.

Основні положення цього розділу викладені в
[36,37,40,41,129,130,133,134]

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ТЕРМІНІВ ТА ДИНАМІКИ ВІДНОВЛЕННЯ ІМУНО-ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ ТА МАРКЕРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ МАКРОФАГІВ У ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ

Для визначення ефективності лікування ГП з використанням традиційних методик проведено вивчення динаміки перебігу та змін клініко-лабораторних показників у 65 хворих, які склали контрольну групу і були оперовані в ургентному порядку в клініці кафедри хірургії №2 ВНМУ ім. М.І. Пирогова на базі хірургічного відділення МКЛ ШМД м. Вінниці в 2011 - 2013 роках.

Загальний стан госпіталізованих хворих був середнього ступеня важкості і важкий. Реактивна стадія визначалась у 26 хворих контрольної групи (40%), токсична стадія – у 21 (32,3%), термінальна стадія у 19 (29,2%). Середня оцінка згідно МПП складала у хворих з реактивною стадією - $10,6 \pm 0,35$ балів, токсичною стадією - $22,1 \pm 0,81$ балів і $31,1 \pm 0,77$ відповідно для термінальної стадії. МПП всіх хворих контрольної групи складає $21,8 \pm 0,6$ балів.

У 16 (24,6%) хворих контрольної групи з класами IV та V за ASA було проведено 17 традиційних РЛ на вимогу та в програмованому режимі, що в середньому 0,26 РЛ на одного хворого. Всі РЛ виконано у хворих з попередньо діагностованими токсичною (2 хворих) і термінальною стадіями перитоніту (14 хворих), жодної не виконувалось при реактивній стадії. 1 РЛ виконана – у 11 хворих (13,8%), дві – у 3 хворих (4,6%).

Нами було проведено диференційовану оцінку динаміки лабораторних показників в залежності від діагностованої при поступленні стадії ГП.

4.1 Оцінка змін імуні-цитокінового профілю та маркерів ендотоксикозу у хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП

Після операції показники цитокінового профілю та ССЗВ порівняно з показниками на момент поступлення мали тенденцією до росту до 3-5 доби, їх динаміка у хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП представлена в додатку Б.1.

На тлі стандартизованої післяопераційної терапії клінічні показники ССЗВ в цій групі хворих нормалізувались неоднорідно, починаючи з 3 доби спостереження. Наведені дані свідчать, що зниження $t^{\circ}\text{C}$ в порівнянні з госпіталізацією відмічалось на 5 добу – $37,4 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), на 9 добу – $36,9 \pm 0,04$ ($p < 0,001$), а при виписці не відрізнялась від норми $36,6 \pm 0,12$ ($p < 0,001$).

На 1 і 3 добу після втручання PS залишався підвищеним $93,2 \pm 1,84$ і не відрізнявся від рівня при госпіталізації ($p > 0,05$). З 5 доби післяопераційного періоду відмічалось зниження PS до $84,5 \pm 1,56$ ($p < 0,001$), на 9 добу – $76,7 \pm 0,87$ і з нормалізацією показника при виписці $72,1 \pm 0,79$ ($p < 0,001$).

Стабілізація гемодинаміки з достовірним по відношенню до госпіталізації підвищенням САТ до рівня $119,1 \pm 2,79$ ($p < 0,05$) спостерігалась вже з 1 доби, а на 5 добу показники були на рівні $126,7 \pm 3,12$ ($p < 0,01$) і протягом подальшого післяопераційного періоду не відрізнялись ($p > 0,05$) від показників донорів.

Дослідження лабораторних маркерів показало наступну картину. Кількість лейкоцитів мала тенденцію до збільшення протягом 1 доби до $16,1 \pm 0,32$ ($p < 0,01$), а далі на протязі 3 діб була підвищена, з тенденцією до зниження і на момент виписки, залишаючись більше ($p < 0,001$) показників донорів $8,3 \pm 0,22$.

Динаміка СРП показала, що концентрація його збільшилась ($p < 0,001$) протягом 1 доби з наступним зниженням показника, на 9 добу був нижчий рівня перед операцією – $21,9 \pm 0,37$ ($p < 0,001$), на момент виписки залишався вищим від показника донорів ($8,5 \pm 0,55$, $p < 0,001$) – $17,2 \pm 0,32$.

Аналізуючи динаміку прозапальних цитокінів ТНФ- α , ІЛ-1 у хворих з реактивною стадією ГП, виявлено наступну динаміку. Показник ІЛ-1 збільшувався до 3 доби, з максимумом $62,6 \pm 0,82$ ($p < 0,001$), а з 5 доби знижувався, досягаючи мінімуму на час закінчення терміну госпіталізації – $34,1 \pm 0,38$, що не відрізнявся від показника при госпіталізації ($p > 0,05$). ІЛ-1 на час виписки був вищим ($p < 0,001$) за значення донорів ($26,5 \pm 1,22$). ТНФ- α також мав динаміку до зростання на 1 добу, однак в подальшому знижувався і на момент виписки був нижче показника при поступленні – $83,1 \pm 0,88$ ($p < 0,01$), не відрізняючись порівняно з донорами (ТНФ- α $75,1 \pm 9,26$, $p > 0,05$).

Спостереженням за змінами рівня ІЛ-2, фактору інтеграції діяльності клітинного імунітету, констатовано, що при сприятливому перебігу ГП і достатніх резервах імунологічної реактивності спостерігається прогресивне зростання його кількості в порівнянні з днем госпіталізації, показник досягав максимуму на 5 добу $9,42 \pm 0,51$ ($p < 0,001$), а з 9 доби і до моменту виписки постійно знижувався, і склав під час виписки – $5,46 \pm 0,53$ ($p < 0,001$), що було вище показників до операції і в порівнянні з донорами ($1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Ці коливання концентрації ІЛ-2 пов'язані з первинною активацією даного фактора на стадії ініціації імунного дистрес-синдрому, із поступовим зниженням активності при зменшенні запального процесу в черевній порожнині.

Аналізуючи динаміку ІЛ-4, визначено тенденцію до збільшення його концентрації протягом перших 3 післяопераційних діб з максимумом – $16,7 \pm 0,59$ ($p < 0,001$), з 5 доби показник знижувався, сягнувши мінімального значення на час виписки – $9,2 \pm 0,27$, що було нижче рівня при поступленні ($p < 0,001$) і вище значення донорів (ІЛ-4 $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$), що пояснює також зворотній розвиток ініціальної стадії імунного-дистрес синдрому при неускладненому перебігу захворювання, напряду пов'язаного з динамікою протизапальних маркерів.

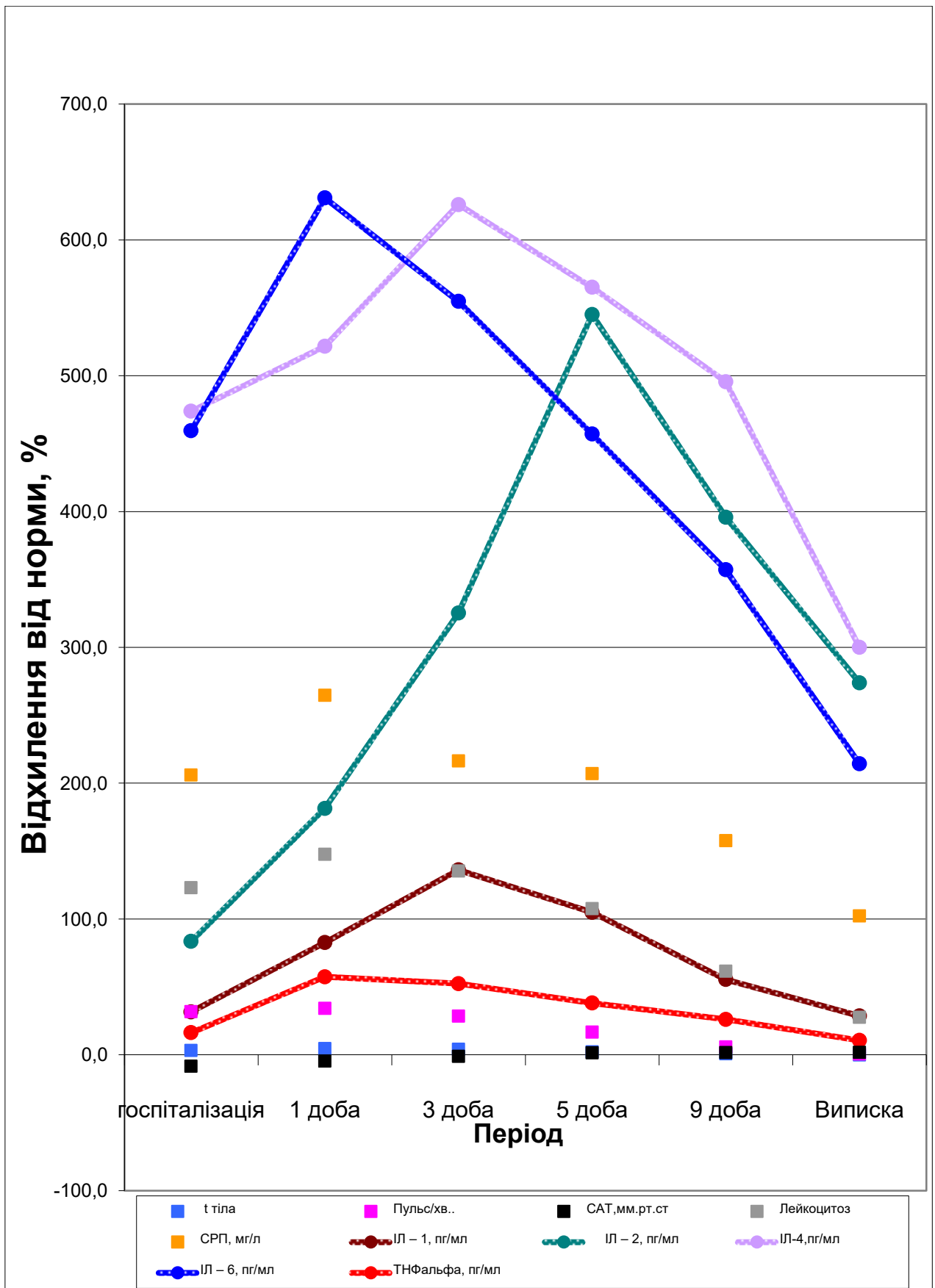


Рис. 4.1. Динаміка цитокінового профілю у хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП.

Мультифункціональний прозапальний ІЛ-6 мав тенденцію до збільшення на 1 післяопераційну добу, концентрація збільшилась до $30,7 \pm 1,15$, ($p < 0,001$), з 3 доби показник зменшувався, відрізняючись на 9 добу $19,2 \pm 0,88$ ($p < 0,001$) від рівня при госпіталізації. На момент завершення лікування в групі з реактивною стадією концентрація склала $13,2 \pm 0,81$ ($p < 0,001$), що було більше в порівнянні з нормальними показниками ($4,2 \pm 0,72$, $p < 0,001$). Враховуючи, що на ранніх стадіях ІЛ-6 виконує функцію активації решти прозапальних цитокінів, посилюючи ССЗВ, то у випадку зменшення запалення і відсутності ускладнень його рівень поступово зменшується.

Динаміка показників імунного профілю в післяопераційному періоді у хворих з реактивною стадією ГП відображена в додатку Б.2.

Стан імунної відповіді на тлі початкових стадій ГП відображає максимально можливі для організму адаптаційні механізми імунної системи, з активацією клітинних та гуморальних ланцюгів відповіді на пошкоджуючий фактор тому і зміни, що були виявлені, відповідали ініціальній стадії імунного дистрес-синдрому, з ознаками можливого переходу в більш глибокий вторинний імунодефіцит, що є важливим і визначальним фактором в прогресуванні запального процесу в черевній порожнині.

Аналіз популяції лімфоцитів у хворих з реактивною стадією ГП показав наступну динаміку. Оцінюючи рівні Т-лімфоцитів крові, виявлено, що CD3 мали тенденцію до зниження на 17% в 1 добу післяопераційного періоду, а з 3 доби значення показника зростало і на 9 добу не відрізнялось $50,2 \pm 0,93$, ($p > 0,05$) від рівня при госпіталізації, на час виписки кількість Т-лімфоцитів була більше показника при поступленні – $54,3 \pm 0,79$ ($p < 0,001$), але залишаючись нижче відносно значень донорів ($57,3 \pm 1,4$, $p < 0,01$). На нашу думку, це свідчило про прогресування імунного дисбалансу як наслідку операційної травми та залишкових явищ перитоніту.

Досліджуючи динаміку CD8 та CD4 виявлено, що їх кількість на 1 добу відносно показника при поступленні знижувалась для CD4, без змін для CD8 ($p > 0,05$), з 3 доби спостерігалось зростання обох показників, рівень CD4 на 5 добу склав $29,7 \pm 0,62$, а CD8 $22,8 \pm 0,41$, що достовірно ($p > 0,05$) не відрізнялось від значень при поступленні. На 9-ту добу і на час виписки продовжилась стабілізація показника Т-хелперів, і на момент виписки рівень цієї популяції лімфоцитів не відрізнявся від донорів ($36,7 \pm 0,92$, $p > 0,05$). Рівень супресорного пулу лімфоцитів з 5 доби мав різнонаправлену динаміку і не змінювався ($p > 0,05$), на час завершення лікування не відрізняючись від показника донорів та значення при госпіталізації ($22,6 \pm 0,74$).

Таким чином, спостерігалася різноспрямована динаміка показників Т-хелперів та Т-супресорів з 5 доби. Якщо кількість CD4 зростала, то CD8 в відносних значеннях була відносно стабільна, що й показав ІРІ. Протягом 1 доби він знижувався, залишаючись на сталому рівні і на 3 добу – $1,19 \pm 0,026$ ($p < 0,05$) відносно рівня госпіталізації, а на 5 добу досягнув його, в подальшому стабільно збільшуючись, з максимумом під час виписки хворих із стаціонару – $1,63 \pm 0,037$, дане значення ІРІ не різнилося від донорів ($1,51 \pm 0,08$, $p > 0,05$) і перевищувало вихідний рівень ($p < 0,001$). Динаміка зростання ІРІ вказувала на позитивний перебіг захворювання.

Протилежна динаміка збільшення в 1 добу констатована після аналізу значень CD19 з показником при поступленні ($25,9 \pm 0,71$) із зниженням з 3 доби, на 9 добу показник був нижче рівня при поступленні – $20,7 \pm 0,31$, ($p < 0,05$), та не відрізнявся від значень групи донорів ($20,6 \pm 0,8$, $p > 0,05$), що вказувало на поступову стабілізацію продукуючої ланки гуморального імунітету на тлі неускладненого післяопераційного перебігу.

Визначаючи зміни кількості НК-клітин, виявлено аналогічну динаміку зростання протягом 1 доби, з поверненням до вихідних значень на 5 добу – $19,4 \pm 0,45$ ($p > 0,05$) та подальшим зниженням під час усього післяопераційного періоду, максимального зниження показник досягнув на час виписки – $17,5 \pm 0,32$, що було нижче ($p < 0,001$) показника при поступленні, але

залишаючись підвищеним порівняно з донорами ($15,6 \pm 0,6$, $p < 0,05$), що характеризувало продовження ініціації імунної системи з можливим ризиком до її виснаження, із наступною стабілізацією у випадку зупинки запального процесу в черевній порожнині.

Досліджуючи динаміку CD25, виявлено подібні тенденції, як і в попередньо визначених популяціях лімфоцитів, їх кількість у хворих з реактивною стадією зростала на 1 добу, сягаючи максимуму – $46,1 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), що було більше значень при госпіталізації, та поступово зменшувалась, починаючи з 3 доби. На 9 добу показник не відрізнявся від вихідного ($p > 0,05$), а на час виписки досягнув мінімального значення $39,7 \pm 0,71$, ($p < 0,01$), що було вище норми, порівнюючи з донорами ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,001$). Дані зміни повністю відображали стан достатньої імунної відповіді при умові ліквідації причини ГП.

Вивчаючи при реактивній стадії ГП зміни рівня CD95, виявлено, що його значення мало різнонаправлену динаміку, починаючи із збільшення протягом 1 доби – $7,69 \pm 0,05$, із зниженням з 3 доби. На 9 добу показник був нижчий рівня при госпіталізації – $7,10 \pm 0,03$, ($p < 0,01$), на час виписки хворих показник ($6,91 \pm 0,04$) залишався вищим порівняно з групою донорів ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$).

Досліджуючи рівні показників гуморального імунітету, виявлено закономірності змін його показників при реактивній стадії ГП. Аналізуючи зміни концентрації IgA, виявлено, вже починаючи з моменту поступлення ($1,88 \pm 0,10$, $p < 0,05$), відмічено зменшення його кількості порівняно з групою донорів ($2,3 \pm 0,12$), із не достовірним продовженням падіння рівня протягом 1 доби, досягаючи максимального зменшення – $1,61 \pm 0,08$ ($p > 0,05$). Починаючи з 3 доби, показник зростав, і не мав різниці на 9 добу – $2,05 \pm 0,14$ ($p > 0,05$), при виписці із стаціонару показники відрізнялись від значень донорів – $2,28 \pm 0,11$ ($p > 0,05$), та були вищими за значення при госпіталізації ($p < 0,05$). Зміни IgA характеризували стан гуморальних факторів регіонарного захисту (рис. 4.2). Досліджуючи динаміку IgM, виявлена тенденція збільшення його концентрації

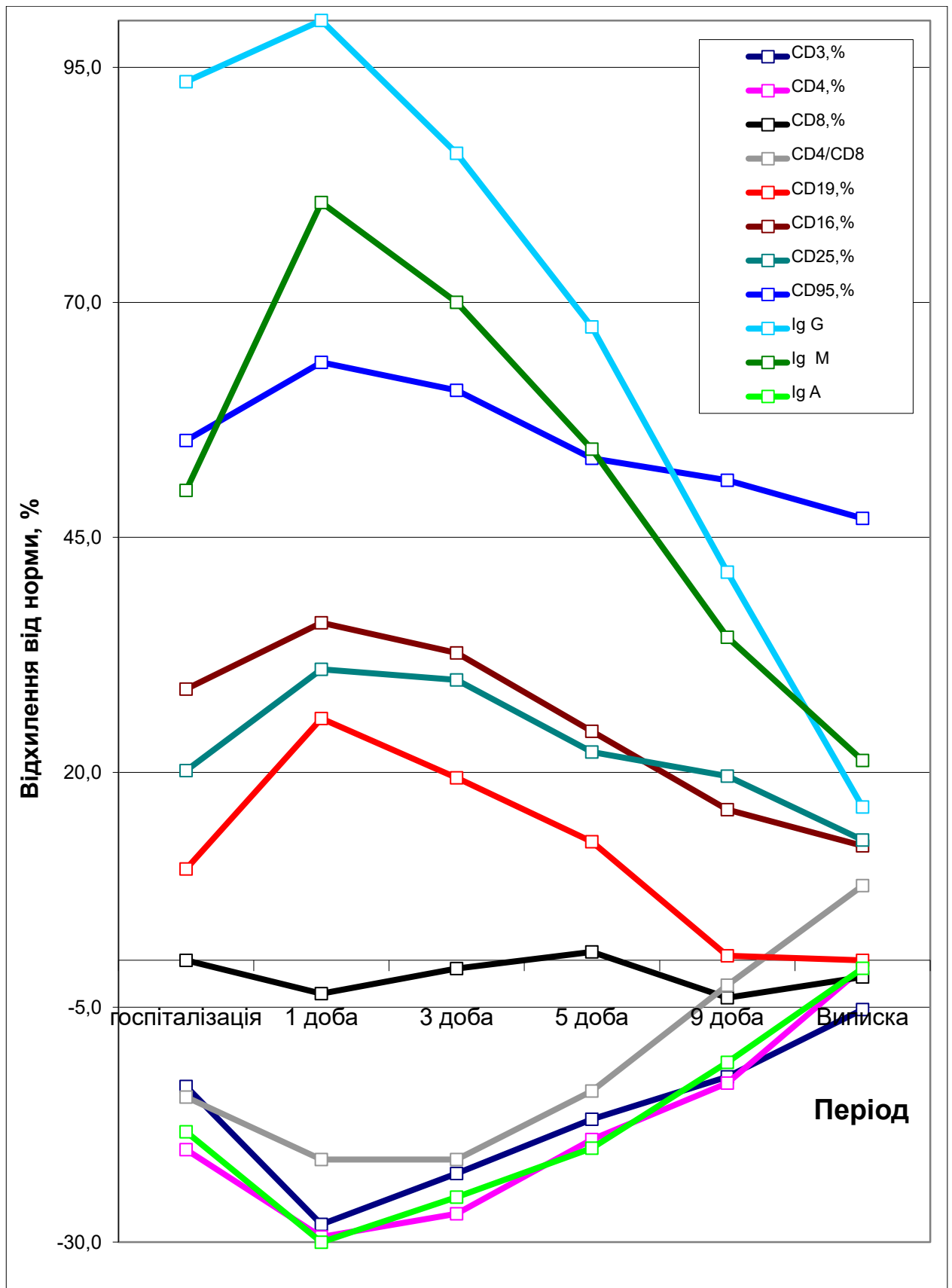


Рис. 4.2. Динаміка імунного профілю у хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП.

протягом 1 доби до $2,89 \pm 0,19$ ($p > 0,05$) та наступним поступовим зниженням концентрацій на тлі зменшення запального процесу та неускладненому перебігу ГП, тільки на час виписки показник не був нижчим ($p > 0,05$), в порівнянні з рівнем при госпіталізації та не відрізнявся від групи донорів ($1,6 \pm 0,15, p > 0,05$). Аналогічні зміни відзначалась і при аналізі показників IgG. Протягом спостереження виявлено недостовірне зростання IgG у хворих після 1 доби ($17,8 \pm 0,24, p > 0,05$), в подальшому визначалось прогресивне зниження показника, який вже на 5 добу був нижчим за рівень при госпіталізації – $15,4 \pm 0,27$ ($p < 0,001$). Під час виписки досягнув мінімуму ($10,7 \pm 0,25, p < 0,001$), однак, був вищим за показник донорів ($9,2 \pm 0,24, p < 0,05$). Виявлена тенденція змін IgM, IgG вказувала на активну гуморальну відповідь на початкових стадіях ГП з наступною повільною реактивацією факторів на тлі зменшення активності запального процесу.

Динаміка змін показників ендотоксикозу у 26-ти хворих з реактивною стадією ГП контрольної групи, представлена у додатку Б.3.

У всіх хворих відмічалось достовірне зниження кількості Ер і Нв тривало до 3 доби, після якої настало їх підвищення, перед випискою кількість Ер складала $3,97 \pm 0,068$, а Нв $131,2 \pm 1,05$, що було нижче ($p < 0,01$) від групи порівняння, та не відрізнялось від рівнів при поступленні ($p > 0,05$). ШЗЕ також мала тенденцію до зниження з 5 доби, але вірогідну різницю ($p < 0,01$) відмічено на момент кінця госпіталізації – $30,7 \pm 0,48$. Не відмічалось швидкої нормалізації біохімічних показників крові. Так, загальний білок крові мав тенденцію до зниження до 3 доби і складав $58,7 \pm 0,42$ ($p < 0,001$), а на момент виписки зріс до $65,9 \pm 0,81$, що не відрізнялось ($p > 0,05$) від вихідних даних, і було нижче ($p < 0,01$) показника групи порівняння. Сечовина та креатинін мали тенденцію збільшення 1 добу ($13,5 \pm 0,25, 140,2 \pm 3,02, p < 0,001$), а з 3 доби поступово зменшувались, зниження цих показників, порівнюючи (для сечовини $p < 0,05$, для креатиніну $p < 0,01$) з даними при поступленні, відмічено на 9 добу. Так, перед випискою, показник сечовини складав $7,4 \pm 0,31$, а креатиніну - $105,2 \pm 3,27$ і вони були вище групи донорів ($p < 0,01$).

Про позитивний перебіг ГП також свідчила динаміка показників ЛПІ та МСМ. При вивченні динаміки змін ЛПІ встановлено, що при перебігу реактивної стадії ГП спостерігається підвищення цього показника $5,35 \pm 0,157$ при поступленні, що в 5 разів перевищувало нормативні показники із зростанням протягом 1-ої доби післяопераційного періоду ($p < 0,001$). При проведенні комплексного лікування намічалась чітка тенденція до зниження ЛПІ з 3 доби спостереження, зниження продовжувалось і на 9 добу. Перед випискою ЛПІ складав $1,9 \pm 0,1$, що відрізнялось від показника при госпіталізації ($p < 0,001$), але був вищий нормальних показників ($p < 0,01$).

Динаміка рівня МСМ підтверджувала ендотоксикоз у хворих з реактивною стадією ГП. Показник МСМ при поступленні перевищував нормальні показники на 60,5% і складав $0,309 \pm 0,002$. Після оперативного втручання рівень МСМ збільшився від показника при поступленні ($p < 0,001$), тенденція до зниження спостерігалась, починаючи з 3 післяопераційної доби, МСМ складав $0,323 \pm 0,03$, на 9 добу він склав $0,237 \pm 0,002$, що було нижче ($p < 0,001$) від даних при поступленні. Перед випискою рівень МСМ $0,214 \pm 0,003$ наближався до показників донорів, хоча і був вище них ($p < 0,01$).

Маркери цитопатичної гіпоксії СОНь і МтНь вказували (рис 4.3) на рівень клітинної дисфункції і відображали стан ліквідації запального процесу в черевній порожнині. Рівень СОНь при поступленні був вдвічі вищий за норму ($4,76 \pm 0,023$, $p < 0,01$), МтНь – втричі вищим ($7,71 \pm 0,03$, $p < 0,01$), після проведення втручання при сприятливому перебігу ГП обидва показники мали тенденцію до зниження, вже на 3 добу, відрізняючись ($p < 0,01$) від показників при госпіталізації, а на час виписки не відрізнялись від донорів ($2,05 \pm 0,06$, $2,7 \pm 0,04$ відповідно).

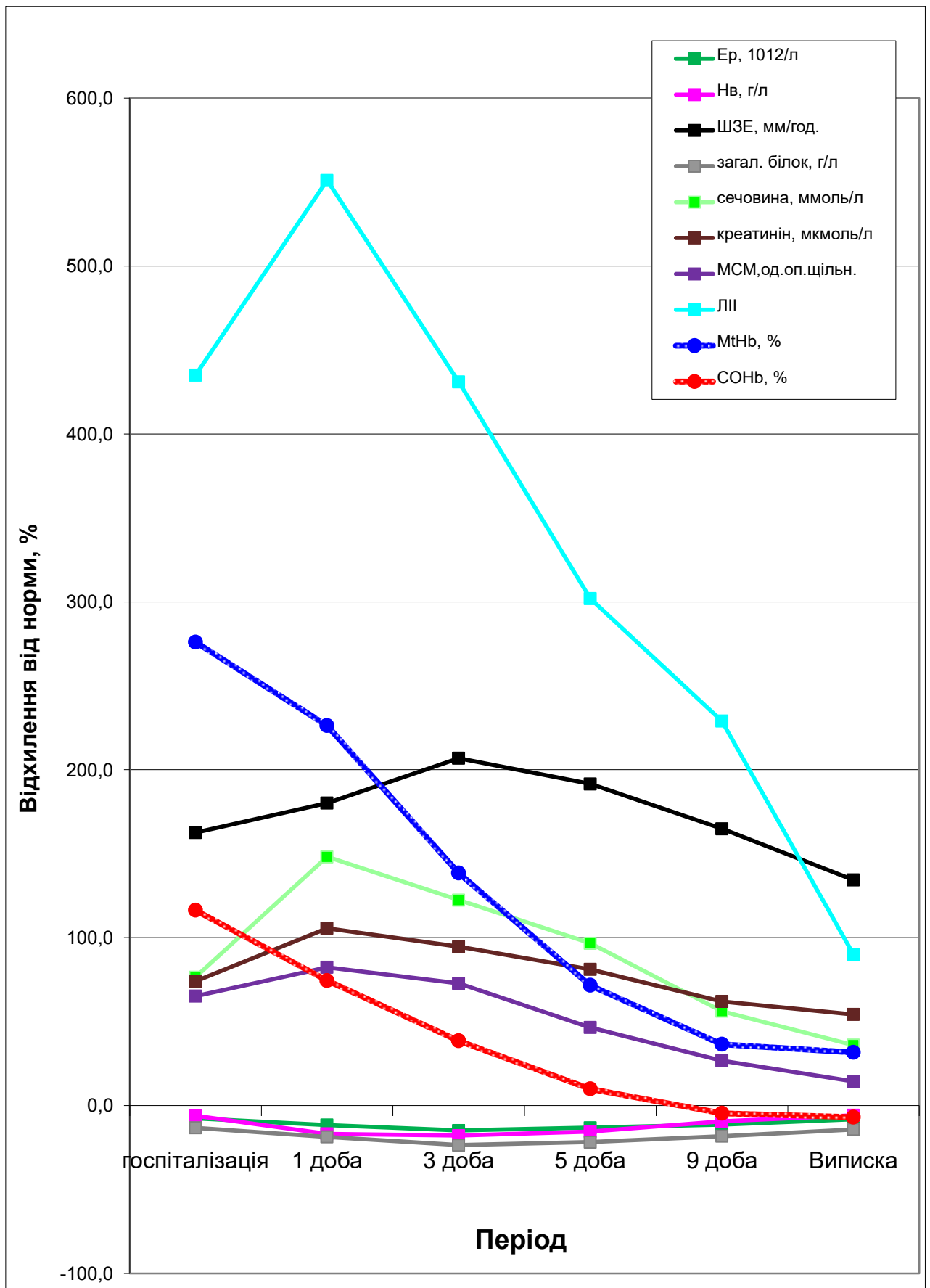


Рис. 4.3. Динаміка змін маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП.

Оцінка динаміки імуно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ та ендотоксикозу, цитопатичної гіпоксії у 26 хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП на тлі застосовуємого згідно протоколів лікування виявило, що для даної стадії відмічені загалом задовільні результати: не відмічено жодного випадку гнійно-септичних ускладнень, відбулась повна стабілізація клінічного стану хворих, однак, більшість лабораторних маркерів ендогенної токсемії, цитокінового профілю, клітинного і гуморального імунітету не досягли нормативних значень на час виписки хворих. В ранньому післяопераційному періоді визначені початкові ознаки можливого переходу стадії ініціації імунного дистрес - синдрому в стадію імунодефекту.

4.2. Оцінка змін показників імуно-цитокінового профілю, маркерів ендотоксикозу у хворих контрольної групи з токсичною стадією ГП.

У хворих з токсичною стадією ГП після операції показники ССЗВ порівняно з показниками на момент госпіталізації мали різнонаправлені тенденції (додаток Б.4).

Використання стандартизованої післяопераційної терапії мало позитивний вплив на клінічні показники ССЗВ. У хворих з токсичною стадією ГП динаміка показників була нерівномірною. В 1 добу спостереження PS, САТ, t° мали тенденцію до погіршення, з 3 доби розпочалось покращення показників. Визначення t° показало, що зниження в порівнянні з госпіталізацією відмічалось на 5 добу спостереження – $37,7 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), на 9 добу - $36,9 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), а завершенні лікування не відрізнялась від групи донорів $36,7 \pm 0,04$ ($p > 0,05$).

До 3 доби PS залишалась підвищеною $107,3 \pm 2,01$ і не відрізнялась від рівня при поступленні ($p > 0,05$). З 5 доби відмічалось зниження PS до $91,5 \pm 2,54$ ($p < 0,01$), на 9 добу - $82,9 \pm 1,76$ і з наближенням показника до норми при виписці $75,6 \pm 1,69$ ($p > 0,05$).

Показник САТ вже з моменту поступлення відображав стан виснаження

інотропної функції серця на тлі масивного викиду вазодилатуючих факторів і подальше зниження продовжувалось протягом 1 доби до рівня $93,7 \pm 1,82$ ($p < 0,001$), з 3 доби показники почали стабілізуватись і тільки на 9 добу - $118,3 \pm 2,57$ були вище показника госпіталізації ($p < 0,001$), і на час виписки $123,5 \pm 1,98$ не відрізнялись ($p > 0,05$) від групи донорів.

Дослідження пулу цитокінів та лабораторних маркерів ССЗВ виявило наступні зміни. Рівень лейкоцитозу збільшувався протягом 1 доби до $18,3 \pm 0,21$ ($p < 0,001$), а далі на протязі 3 післяопераційних діб був підвищеним, з тенденцією до зниження і на 5 добу був нижче показника при поступленні - $13,9 \pm 0,24$ ($p < 0,001$). На час виписки залишаючись більше ($p < 0,001$) показників донорів $8,1 \pm 0,31$. Аналізуючи динаміку СРП, концентрація якого збільшилась ($p < 0,001$) протягом 1 доби з наступним зниженням показника відносно рівня госпіталізації - $30,1 \pm 0,42$, ($p > 0,05$), на 9 добу він був нижчий рівня перед операцією - $21,9 \pm 0,37$ ($p < 0,001$), і на момент виписки залишався вищим від донорів ($8,5 \pm 0,55$, $p < 0,001$) - $18,3 \pm 0,49$.

Досліджуючи зміни прозапальних цитокінів ТНФ- α , ІЛ-1 у хворих з токсичною стадією ГП, знайдено наступні закономірності.

Рівень ІЛ-1 збільшувався протягом 3 післяопераційних діб, з максимумом $99,4 \pm 0,73$ ($p < 0,001$), а з 5 доби почав знижуватись, досягаючи мінімального значення на час виписки - $53,8 \pm 0,79$, яке відрізнялось від показника при госпіталізації ($p < 0,001$), і було вдвічі вище за норму. ТНФ- α також мала тенденцію до зростання на 1 добу, однак, в подальшому знижувалась і на 9 добу була нижче показника при поступленні - $119,4 \pm 2,75$ ($p < 0,001$), на час виписки показник був вище порівняно з донорами (ТНФ- α $75,1 \pm 9,26$, $p < 0,01$). Дослідження рівня прозапальних цитокінів показало більш інтенсивну запальну реакцію порівняно з попередніми стадіями ГП.

Аналізуючи зміни рівня ІЛ-2, констатовано, що при токсичній стадії ГП, має місце збільшення показника перед операцією в 4 рази, що характеризує максимальне напруження клітинного імунітету. На 1 добу відбулось зменшення показника до $5,34 \pm 0,19$ ($p < 0,001$), з наступним зростанням на 3 добу, і на 5 добу

при неускладненому перебігу показник не відрізнявся від вихідного рівня – $7,46 \pm 0,31$ ($p > 0,05$), на 9 добу і на момент виписки у випадку відсутності ускладнень показник знижувався, з мінімальним значенням – $5,37 \pm 0,3$, що було нижче ($p < 0,001$) показників до операції і від рівня донорів ($1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Визначена динаміка падіння концентрації ІЛ-2 пов'язана з максимальним напруженням і послідуєчим виснаженням даного фактора в момент переходу стадії імунодефекту імунного дистрес-синдрому в стадію імунопаралічу (найважчого вторинного імунодефіциту) із поступовим недостатнім підвищенням активності при ліквідації запального процесу в черевній порожнині.

Досліджуючи динаміку протизапального цитокіну ІЛ-4, визначено зменшення його концентрації протягом 1 післяопераційної доби з мінімумом – $30,6 \pm 0,61$ ($p < 0,001$), з 3 доби показник зростав, з максимумом на 5 добу – $34,2 \pm 0,91$, і надалі зменшувався сягнувши мінімального значення на час виписки – $29,7 \pm 0,67$, що було нижче ($p < 0,001$) рівня при госпіталізації і вище значення донорів (ІЛ-4 $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$). Дані зміни були проявом декомпенсації захисних властивостей організму та ознакою початку імунопаралічу, який мав зворотній розвиток з мало вираженою захисною реакцією при неускладненому післяопераційному перебігу.

Мультифункціональний ІЛ-6 мав тенденцію до збільшення на 1 добу після операції, концентрація збільшилась до $38,3 \pm 0,92$ ($p < 0,001$), а з 3 доби показник зменшувався, не відрізняючись на 9 добу $31,3 \pm 0,77$ ($p > 0,05$) від рівня при госпіталізації. На час завершення стаціонарного лікування в даній групі хворих концентрація склала $25,4 \pm 0,52$ ($p < 0,001$), що було більше порівняно з донорами ($4,2 \pm 0,72$, $p < 0,001$). Враховуючи, що ІЛ-6 виконує функцію активації решти прозапальних цитокінів, посилюючи ССЗВ, то у випадку зменшення проявів ГП і відсутності ускладнень його рівень буде мати динаміку зменшення.

Динаміка імунного профілю в післяопераційному періоді у хворих з токсичною стадією ГП відображена в додатку Б.5.

При аналізі змін клітинного і гуморального імунітету на тлі токсичної стадії ГП слід враховувати, що на час її виникнення організмом вже реалізовані всі можливі адаптаційні механізми імунної системи, з максимальною активацією клітинних та гуморальних ланцюгів відповіді на вражаючий фактор, тому подальше прогресування ГП призводить до виснаження захисних можливостей і появи вираженого вторинного імунодефіциту, який у випадку позитивного перебігу хвороби здатен повільно регресувати.

Визначення субпопуляцій лімфоцитів у хворих з токсичною стадією ГП показало наступні зміни. Аналізуючи рівні Т-лімфоцитів крові, виявлено, що CD3 мали тенденцію до прогресивного зниження на 15% в 1 добу, із мінімумом на 3 добу – $30,3 \pm 0,51$ ($p < 0,001$), далі значення зростало і на час виписки кількість CD3 була менше ($36,7 \pm 0,52$, $p < 0,001$) показника при госпіталізації, також залишаючись нижче значень донорів ($57,3 \pm 1,4$, $p < 0,001$). На нашу думку, це свідчило про розвиток імунного паралічу як наслідку операційної травми та залишкових явищ ГП.

Оцінюючи зміни популяцій CD8 та CD4, виявлено, що їх кількість в перші 5 післяопераційних днів відносно показників при госпіталізації знижувалась, з мінімумом для CD4 $20,3 \pm 0,51$ ($p < 0,001$) і для CD8 $19,5 \pm 0,28$, ($p < 0,01$). На 9 добу і на час закінчення госпіталізації спостерігалось зростання обох показників, рівень CD4 на 9 добу склав $24,7 \pm 0,65$, а CD8 $21,1 \pm 0,29$, що було нижче від значення при госпіталізації ($p < 0,01$). Перед випискою продовжилась стабілізація показника Т-хелперів, і рівень цієї популяції лімфоцитів достовірно ($p < 0,01$) був вищий показника при поступленні, і залишався нижче рівня групи донорів ($36,7 \pm 0,92$, $p < 0,001$). Рівень супресорного пулу лімфоцитів ($22,9 \pm 0,34$, $p > 0,05$), на час виписки не відрізнявся від показника донорів та значення при госпіталізації ($23,5 \pm 0,25$) (рис. 4.3).

На даній стадії ГП спостерігалася паралельна динаміка CD4 та CD8 в післяопераційному періоді. Кількість CD4 зменшувалась більш інтенсивно, а потім і зростала в аналогічній пропорції, то кількість CD8 в відносних

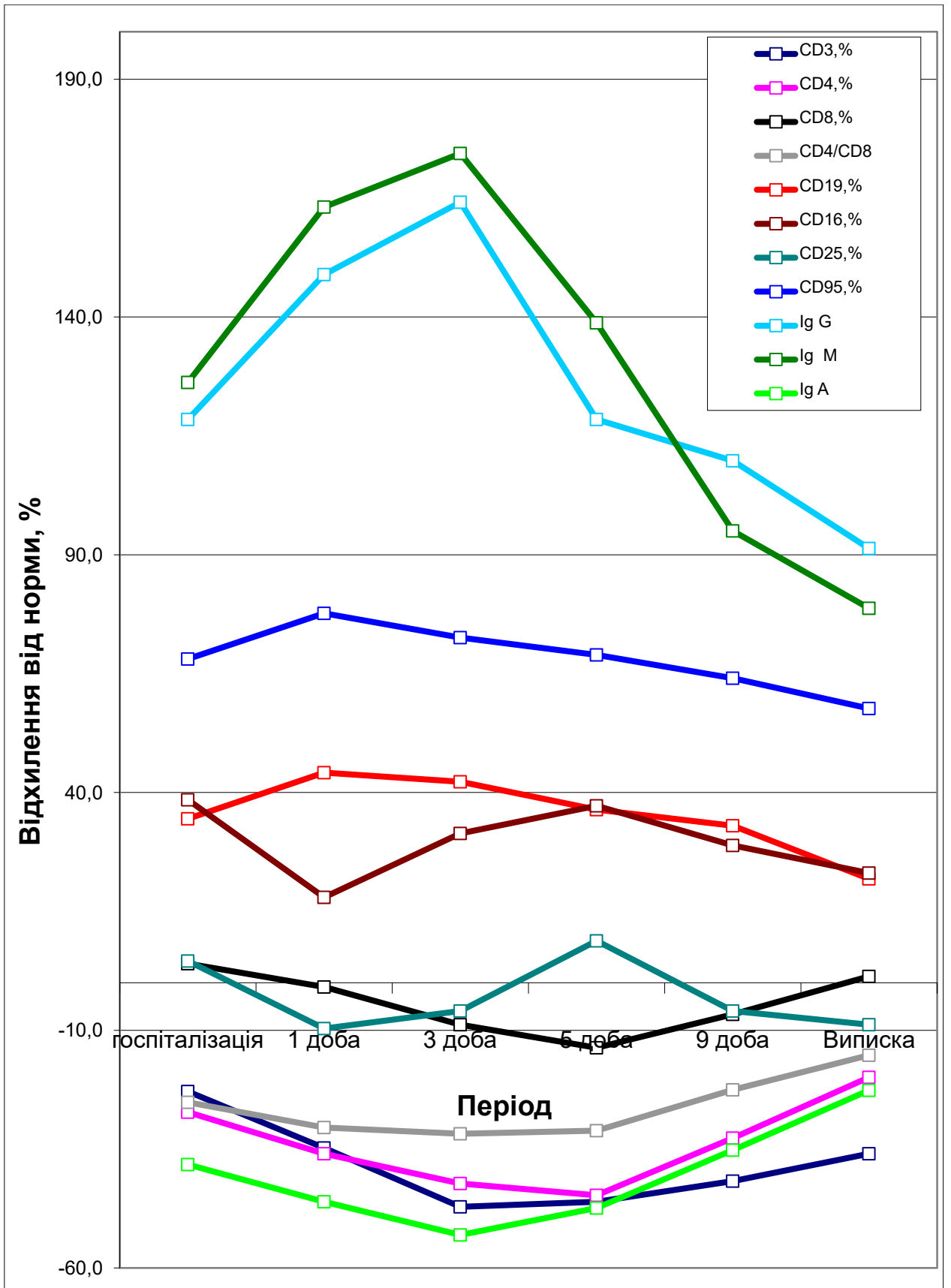


Рис.4.4. Динаміка імунного профілю у хворих контрольної групи з токсичною стадією ГП.

значеннях була стабільна, що й відображав ІРІ. Протягом перших 3 діб він знижувався, залишаючись на сталому рівні і на 5 добу склав $1,04 \pm 0,02$, ($p < 0,01$ відносно рівня при госпіталізації), а на 9 добу зріс і досягнув його, в подальшому збільшуючись, з максимумом під час виписки хворих із стаціонару – $1,28 \pm 0,01$, дане значення ІРІ було менше від донорів ($1,51 \pm 0,08$, $p < 0,01$). Визначена динаміка із початковим падінням і послідуєчим зростанням ІРІ вказувала на перебіг вторинного імунодефіциту, з посиленням в перші 3 доби після операції і з поступовою регресією у випадку одужання хворого.

Вивчаючи динаміку CD19, виявлено збільшення їх кількості в 1 добу в порівнянні з показником при госпіталізації ($29,7 \pm 0,59$, $p < 0,01$) з наступним поступовим зниженням з 3 доби і до виписки хворих, на час завершення госпіталізації показник був нижче вихідного рівня – $25,1 \pm 0,45$ ($p < 0,05$), та був вищий значення донорів ($20,6 \pm 0,8$, $p < 0,001$), що вказувало на поступову стабілізацію продукуючої ланки гуморального імунітету на тлі неускладненого післяопераційного перебігу ГП.

Аналізуючи зміни популяції NK- клітин, виявлено зниження їх кількості протягом 1 доби до $18,4 \pm 0,31$ ($p < 0,001$), з поверненням до вихідних значень на 5 добу – $21,4 \pm 0,35$ ($p > 0,05$). Кількість CD16 знижувалась під час усього післяопераційного періоду, максимального зниження досягнув на час виписки – $19,2 \pm 0,37$, що було нижче ($p < 0,001$), ніж при поступленні, але вище значень донорів ($15,6 \pm 0,6$, $p < 0,01$), характеризуючи виснаження клітинного імунітету після операції, із повільною стабілізацією при ліквідації джерела ГП.

Оцінюючи динаміку CD25, виявлено її подібність попередньо описаним популяціям лімфоцитів: їх кількість у хворих з токсичною стадією ГП зменшувалась на 1 добу до $31,8 \pm 0,32$ ($p < 0,001$), та поступово збільшувалась починаючи з 3 доби. На 5 добу показник був більше вихідного ($38,3 \pm 0,45$, $p < 0,05$), з наступним зниженням при позитивному післяопераційному перебігу, на момент закінчення госпіталізації досягав мінімального значення $32,1 \pm 0,49$ ($p < 0,001$), що було нижче донорів ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,01$). Дані зміни

повністю відображали стан початкового імунодефіциту з недостатньою імунною відповіддю, і вони співпадали з динамікою ІЛ-2.

Аналізуючи динаміку маркеру апоптозу (CD95), виявлено, що його значення, починаючи з 1 доби збільшувалось – $8,35 \pm 0,045$, із послідуєчим прогресивним зниженням з 3 доби. На 9 добу був нижчий рівня при госпіталізації – $7,71 \pm 0,031$ ($p < 0,001$), на час виписки хворих ($7,41 \pm 0,03$) залишався вищим порівняно з донорами ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$). Він лінійно відображав зменшення запального процесу в черевній порожнині, і є досить надійним маркером перебігу післяопераційного періоду.

Вивчаючи концентрації маркерів гуморального імунітету, виявлено закономірності змін цих показників у хворих з токсичною стадією ГП. Оцінюючи зміни концентрації IgA, встановлено, що вже, починаючи з моменту госпіталізації ($1,42 \pm 0,08$, $p < 0,001$), відмічено зменшення його кількості порівняно з донорами ($2,3 \pm 0,12$), із продовженням зниження концентрації протягом перших 3 діб, досягаючи мінімального рівня – $1,08 \pm 0,05$ ($p < 0,01$). З 5 доби показник мав тенденцію до зростання, і при виписці із стаціонару був більшим в порівнянні з рівнем перед операцією ($1,78 \pm 0,11$, $p < 0,05$). Зміни IgA характеризували виражений стан виснаження гуморальних факторів регіонарного захисту з повільним відновлення в процесі одужання хворих.

Аналізуючи динаміку IgM, виявлена тенденція зростання його концентрації у досліджуваній групі хворих з токсичною стадією ГП протягом перших 3 післяопераційних діб до $4,39 \pm 0,19$ ($p < 0,01$) та зниженням концентрацій на тлі зупинки запального процесу та неускладненого перебігу ГП. На 9-у добу показник був нижчим ($p < 0,05$) в порівнянні з рівнем при госпіталізації. На момент виписки рівень ($2,80 \pm 0,21$) був підвищеним по відношенню до донорів ($1,6 \pm 0,15$, $p < 0,001$).

Подібна динаміка була характерна і для показників IgG. Протягом спостереження виявлено достовірне зростання IgG у хворих в перші 3 доби ($24,3 \pm 0,45$, $p > 0,001$), на 5 – у, 9 – у добу визначалось зниження показника,

який на 9 добу був нижчим за рівень при госпіталізації – $19,3 \pm 0,28$ ($p < 0,05$). На момент виписки досягнув мінімуму ($17,6 \pm 0,32$, $p < 0,01$), однак, був вищим за показник донорів ($9,2 \pm 0,24$, $p < 0,001$). Виявлена тенденція змін показників IgM, IgG вказувала на максимальну по кількісним показникам та низьку за якістю гуморальну відповідь під час токсичної стадії, з наступною реактивацією її факторів після ліквідації джерела ГП. Динаміка змін показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у 19-ти хворих контрольної групи з токсичною стадією ГП, відображається у додатку Б.6.

Досліджуючи динаміку маркерів цитопатичної гіпоксії СОНб і МтНб виявлено (рис. 4.5), що СОНб при госпіталізації був вищий за нормативні показники ($5,63 \pm 0,051$, $p < 0,001$), а МтНб – в шість разів вищим за норму ($12,81 \pm 0,1$, $p < 0,001$). В післяопераційному періоді при відсутності наростання СПОН і регресуванні явищ ГП та стабілізації внутрішньоклітинного метаболізму обидва показники знижувались, вже на 3 добу відрізняючись ($p < 0,001$) від показників при поступленні, а на час виписки рівень МтНб наближався до нормативних показників – $2,65 \pm 0,08$, а СОНб – $2,2 \pm 0,06$, не відрізнявся від донорів ($2,2 \pm 0,21$, $p < 0,001$).

У хворих з токсичною стадією ГП відмічалось достовірне зниження кількості Ег і Нб, починаючи з 1 доби, і до 3 післяопераційної доби з мінімальними значеннями – $3,57 \pm 0,038$, $106,7 \pm 0,73$, після якої настало зростання показників, на 9 добу показники досягнули рівня перед операцією – $3,73 \pm 0,05$, $123,2 \pm 0,74$, ($p > 0,05$), перед випискою кількість Ег складала $3,83 \pm 0,051$ ($p > 0,05$), а Нб $128,2 \pm 0,76$ ($p < 0,05$), що було нижче ($p < 0,01$) від групи донорів, і вище ($p < 0,05$) рівня госпіталізації.

Значення ШЗЕ також мало тенденцію до зниження з 5 доби, але зниження ($p < 0,05$) порівняно з величиною при госпіталізації відмічено на 9 післяопераційну добу – $43,7 \pm 0,60$. На час виписки показник залишався вищим порівняно з донорами ($13,1 \pm 0,74$, $p < 0,01$).

Показники гепато-ренальної дисфункції також мали тенденцію до погіршення протягом перших 3 діб з наступною повільною нормалізацією. Так, загальний білок крові мав тенденцію до зниження до 3 доби спостереження і складав $54,3 \pm 0,37$ ($p < 0,001$), і тільки на момент виписки був вищим за вихідну концентрацію - $62,7 \pm 0,71$ ($p < 0,01$), і нижчим ($p < 0,01$) показника донорів. Сечовина та креатинін мали тенденцію збільшення в 1 добу ($16,7 \pm 0,71$, $174,3 \pm 2,07$, $p < 0,001$), а з 3 доби поступово зменшувались, зниження ($p < 0,001$) цих показників відмічено перед випискою, показник сечовини складав $9,1 \pm 0,37$, а креатиніну - $128,3 \pm 1,54$, що було вище показників групи порівняння ($p < 0,001$).

Позитивна динаміка перебігу ГП також відображалась через показники ЛШ та МСМ. При дослідженні змін ЛШ встановлено, що при токсичній стадії ГП спостерігається підвищення до $7,11 \pm 0,085$ при госпіталізації, що в 7 разів перевищувало нормативні показники із зростанням протягом 1-ої доби ($p < 0,05$). При проведенні комплексного лікування намічалась чітка тенденція до зниження ЛШ з 3 доби, на 5 добу він був нижчим рівня при поступленні – $5,51 \pm 0,29$ ($p < 0,001$). Перед випискою ЛШ складав $2,15 \pm 0,291$, що відрізнялось від рівня при госпіталізації ($p < 0,001$), але був вищий за донорів ($p < 0,001$).

Зміна показників МСМ підтверджувала виражений ступінь ендотоксикозу у хворих з токсичною стадією ГП. Значення МСМ при поступленні складало $0,374 \pm 0,001$. В 1 добу рівень МСМ збільшився до $0,396 \pm 0,003$ ($p < 0,01$), на 3 добу показник почав знижуватись. Тенденція до прогресивного зниження спостерігалась, починаючи з 5 післяопераційної доби, коли МСМ складав $0,357 \pm 0,003$, і на 9 добу він склав $0,293 \pm 0,004$, що було нижче ($p < 0,001$) від даних при госпіталізації. Перед випискою рівень МСМ складав $0,247 \pm 0,003$ і був вище норми ($p < 0,001$).

Аналіз динаміки клінічних і лабораторних маркерів імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у 19 хворих контрольної групи з токсичною стадією ГП на тлі використання орієнтовних протоколів лікування ГП виявив, що для даної стадії відмічені незадовільні

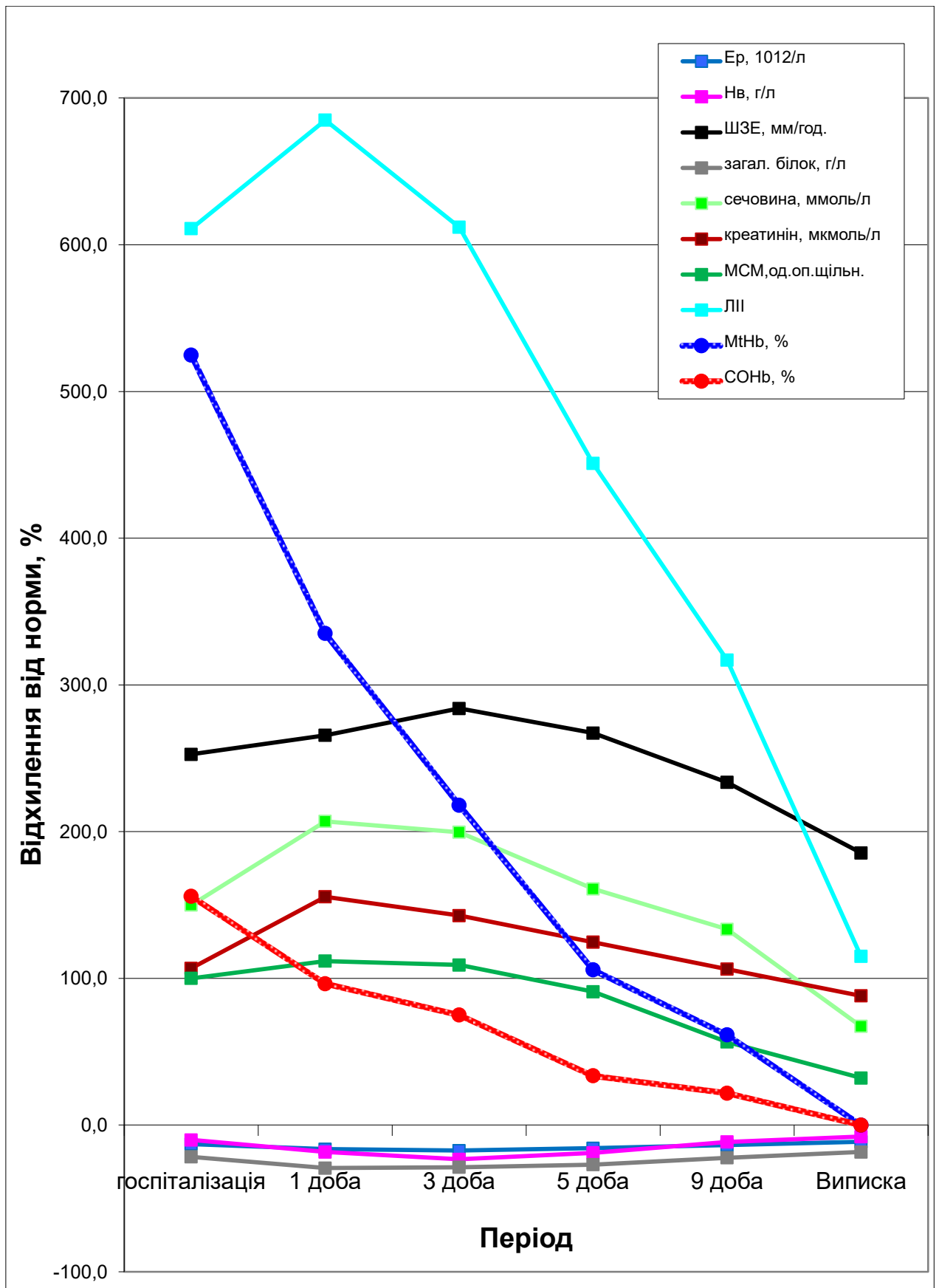


Рис 4.6. Динаміка ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії її у хворих контрольної групи з токсичною стадією ГП.

результати: хворим виконано 2 РЛ з приводу ГСУ, у одужавших хворих відбулась повна стабілізація гемо динамічно-температурних показників, однак, більшість лабораторних маркерів ендотоксикозу, імунно-цитокінового профілю не досягли значень групи донорів на час закінчення госпіталізації хворих. В перші 3 доби визначені ознаки появи вторинного імунodefіциту, залишкові явища якого визначались і на час виписки хворих. В усіх хворих діагностовано перехід стадії ініціації імунного-дистресс синдрому в стадію імунodefекту, а в післяопераційному періоді визначені ознаки імунопаралічу.

4.3 Оцінка змін імунно-цитокінового профілю, маркерів ендотоксикозу у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП.

Дослідження динаміки цитокінів та показників ССЗВ у хворих з термінальною стадією ГП до і після виконання оперативного втручання показало виснаження захисної реакції організму, з втратою саморегуляції прозапальних і протизапальних факторів, ці зміни представлені в додатку Б.7.

Лікування з використанням протоколів в цілому справляло стабілізуючий ефект на температурно-гемодинамічні показники, з мало вираженим впливом на динаміку лабораторних маркерів, які у випадку неускладненого перебігу ГП мали нестабільну динаміку. У хворих з термінальною стадією ГП динаміка показників в 1 добу спостереження показала, що PS, SAT недостовірно збільшились ($p > 0,05$), а t° збільшувалась до $38,9 \pm 0,06$ ($p < 0,01$) в порівнянні з вихідними даними, з 3 доби розпочалась стабілізація показників. Визначення $t^\circ C$ показало, що зниження її в порівнянні з госпіталізацією відмічалось на 3 добу – $38,3 \pm 0,06$ ($p < 0,01$), а при виписці не відрізнялась від донорів $36,7 \pm 0,07$ ($p > 0,05$).

PS з 5 доби після операції знизився в порівнянні з показником при госпіталізації до $91,5 \pm 2,21$ ($p < 0,001$), на 9 добу - $85,2 \pm 1,82$ і на час виписки залишалась вищою відносно групи порівняння $79,8 \pm 1,69$ ($p < 0,01$).

Показник САТ на час поступлення в стаціонар був нижчим на 32%, порівняно з донорами внаслідок масивного викиду вазодилатуючих факторів та поступлення в судинне русло ендотоксинів, які також спричиняли вазодилатуючу дію. Протягом 1 доби показник недостовірно збільшився до $86,4,7 \pm 1,55$ ($p > 0,05$), з 3 доби був вищим за вихідні значення – $91,7 \pm 1,42$ ($p < 0,05$). На 9 добу – $114,5 \pm 2,32$, і на час виписки – $119,4 \pm 2,74$, що було нижче ($p < 0,01$) від значень донорів. Динаміка відносної стабільності показників САТ і зростання PS протягом перших 3 післяопераційних діб, на наш погляд, пов'язана з використанням у хворих з термінальним ГП вазопресорних препаратів для підтримки гемодинаміки і стимуляції функції нирок.

Аналіз цитокінового профілю та маркерів ССЗВ виявив наступну динаміку. Рівень лейкоцитозу достовірно збільшувався протягом 1 доби до $21,2 \pm 0,45$ ($p < 0,05$), а далі на протязі 9 діб після операції залишався підвищеним, з тенденцією до зниження і на 3 добу був нижче показника при поступленні – $17,5 \pm 0,39$ ($p < 0,01$), на час виписки, залишаючись вище ($p < 0,01$) групи донорів $9,3 \pm 0,26$.

Визначаючи гострофазовий білковий фактор СРП, концентрація якого в 1 добу перевищувала нормативні значення в 4,5 разів і продовжила збільшуватись ($p < 0,001$) протягом перших 3 діб, з 5 доби відмічено тенденцію до зниження фактору. Лише на 9 добу він був нижчий рівня перед операцією – $30,7 \pm 0,58$ ($p < 0,001$), і на момент час закінчення госпіталізації залишався вищим від донорів ($8,5 \pm 0,55$, $p < 0,001$) – $25,3 \pm 0,36$.

Аналізуючи динаміку прозапальних цитокінів ТНФ- α , ІЛ-1 у періопераційному періоді, визначено наступні тенденції. Показник ІЛ-1 збільшувався після операції протягом 3 діб, з найбільшим значенням $140,4 \pm 1,35$ ($p < 0,001$), і з 5 доби почалось зниження ($p < 0,001$) концентрації, досягаючи мінімуму на час виписки – $84,5 \pm 1,67$, яке відрізнялось від значення при госпіталізації ($p < 0,001$), і було втричі вище за нормативні показники. Аналогічну динаміку продемонстрував і ТНФ- α , що також мав тенденцію до зростання в перші 3 післяопераційних доби, із значним зниженням на 5 добу, коли був

нижчим у порівнянні з рівнем при госпіталізації - $240,4 \pm 3,56$ ($p < 0,05$), на час виписки рівень його був вище в 2 рази порівняно з донорами (ТНФ- α $75,1 \pm 9,26$, $p < 0,001$). Аналіз прозапальних цитокінів показав критично високі рівні запальної реакції в порівнянні з попередніми стадіями ГП.

Оцінюючи зміни концентрацій ІЛ-2, визначено, що при термінальній стадії ГП, має місце зменшення ІЛ-2 в порівнянні з токсичною стадією ГП на 39% при госпіталізації, що вказує на виснаження клітинного імунітету. Протягом 1 доби зниження показника продовжилось до $2,91 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), з наступним зростанням на 3 добу і на 5 добу, при неускладненому післяопераційному перебігу він був вище вихідного рівня – $6,3 \pm 0,27$ ($p < 0,001$). На 9 добу у випадку відсутності ускладнень знижувався, з мінімальним значенням на час виписки – $4,22 \pm 0,24$, що було нижче показників до операції і вище рівня донорів ($1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Визначена динаміка зниження концентрації ІЛ-2 після операції, на наш погляд, пов'язана з виснаженням даного фактора в стадію імунопаралічу (важкого вторинного імунодефіциту) із недостатнім підвищенням активності при ліквідації джерела ГП і зменшення запального процесу в черевній порожнині.

Аналізуючи зміни протизапального цитокіну ІЛ-4, визначено тенденцію до зменшення його концентрації на доопераційному етапі в порівнянні з токсичною стадією ГП і його продовження протягом перших 3 діб після операції з максимальним зниженням до $22,1 \pm 0,39$ ($p < 0,001$), з 5 доби показник мав тенденцію до підвищення, з максимумом на 9 добу – $30,7 \pm 0,58$, і надалі зменшувався, при умові неускладненого перебігу, на час виписки складаючи – $27,9 \pm 0,53$, що не відрізнялось від показника при госпіталізації ($p > 0,05$) і було вище значення донорів (ІЛ-4 $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$). Дані зміни є проявом стадії імунопаралічу імунного дистрес-синдрому, яка мала зворотній розвиток із виникненням невираженої захисної реакції, при відсутності ГСУ.

Аналіз зміни концентрації ІЛ-6 показав аналогічну з ІЛ-4 тенденцію до зменшення на доопераційному етапі його концентрації в порівнянні з попередньою стадією ГП і продовження зниження протягом перших 3 діб до $21,4 \pm 0,35$, ($p < 0,001$), а з 5 доби показник зростав, відрізняючись на 9 добу $29,5 \pm 0,63$

($p < 0,001$) від рівня при госпіталізації. На час виписки в даній групі хворих концентрація знизилась і склала $27,9 \pm 0,54$ ($p > 0,05$), не відрізняючись від вихідного рівня, перевищуючи значення донорів ($4,2 \pm 0,72$, $p < 0,001$). При термінальній стадії ми бачимо виснаження ІЛ-6 з поступовим зростанням концентрації, у випадку зменшення проявів ГП. Динаміку змін імунного профілю у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП відображено в додатку Б.8.

Динаміка показників імунного профілю при термінальній стадії ГП відображає стан виснаження всіх ланцюгів імунної відповіді, що спричиняє виникнення стадії імунного паралічу (вторинного важкого імунодефіциту) і тільки при неускладненому перебігу післяопераційного перебігу можливий його зворотній розвиток з повторною активацією факторів захисту, хоча на тлі практично повного виснаження і без достатніх залишкових або наданих при лікуванні резервів, ця відповідь не завжди достатня для попередження виникнення ускладнень ГП.

Дослідження субпопуляцій лімфоцитів при термінальній стадії ГП дозволило визначити наступні зміни. На рівні Т - лімфоцитів виявлено, що CD3 мали тенденцію до прогресивного зниження на доопераційному етапі на 24%, і воно продовжувалось до 3 доби, з мінімумом – $24,4 \pm 0,26$ ($p < 0,001$), з 5 доби зростали і на час виписки кількість CD3 не відрізнялась ($33,7 \pm 0,54$, $p > 0,05$) від значення при госпіталізації, залишаючись нижче відносно донорів ($57,3 \pm 1,4$, $p < 0,001$). Це свідчило про наявність імунного паралічу, як наслідку тривалого перебігу ГП (рис. 4.7).

Аналізуючи динаміку популяцій CD8 та CD4 виявлено, що їх рівні змінювались різнонаправлено протягом післяопераційного періоду. В перші 3 доби рівень CD4 знижувався ($p < 0,001$), з мінімумом - $19,7 \pm 0,3$. І тільки на час виписки його значення досягло вихідного рівня і не відрізнялось від нього - $33,7 \pm 0,54$ ($p > 0,05$). Рівень CD8 мав тенденцією до збільшення протягом перших 3 діб з максимумом – $25,6 \pm 0,32$ ($p < 0,05$), із подальшим зниженням до дня виписки хворих $22,3 \pm 0,41$, що було нижче показника ($p < 0,05$) при госпіталізації і не відрізнявся від показника групи донорів ($22,6 \pm 0,74$).

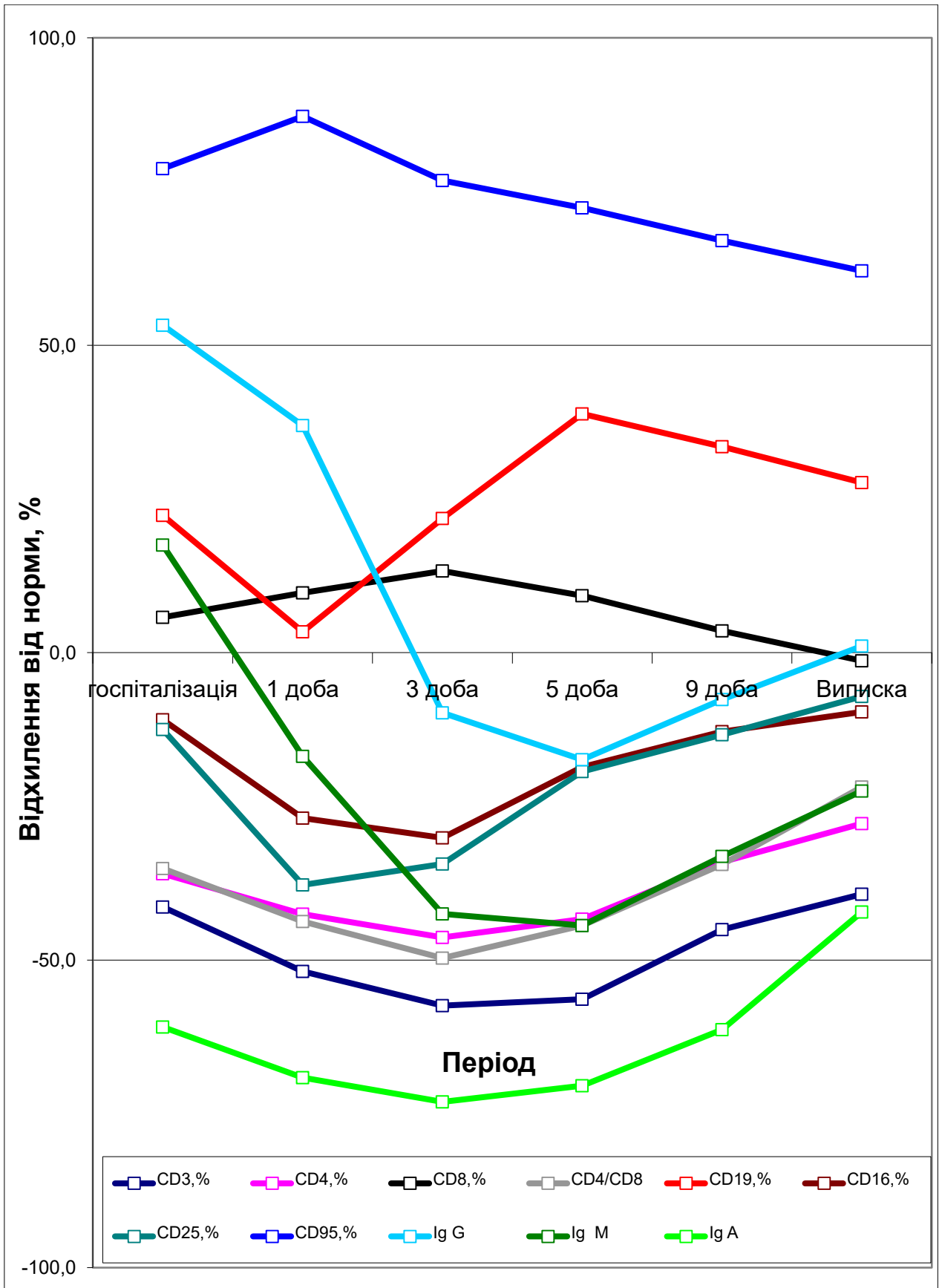


Рис.4.7. Динаміка показників імунного профілю у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП.

На даній стадії ГП спостерігалася різноспрямована динаміка показників CD4 та CD8. Кількість CD4 зменшувалась інтенсивно до 3 доби, а потім повільно зростала, при цьому кількість CD8 мала тенденцію до зростання. Протягом перших 3 діб ІРІ знижувався, досягнувши мінімальних значень – $0,76 \pm 0,01$ ($p < 0,001$), що говорило про наявність вираженої імуносупресії на тлі виснаження клітинного імунітету.

На 5 добу ІРІ почав збільшуватись, і на 9 добу не відрізнявся ($p > 0,05$) від рівня при госпіталізації. В подальшому зростання зберігалось і під час виписки хворих із стаціонару склав $1,18 \pm 0,03$. Дане значення ІРІ було нижчим від донорів ($1,51 \pm 0,08$, $p < 0,001$), але більше вихідних даних ($p < 0,001$). Визначена динаміка із початковим падінням і послідуєчим зростанням ІРІ вказувала на наявність вторинного імунодефіциту, з продовженням його в перші 3 доби після операції і з поступовою регресією у випадку одужання хворого.

Аналізуючи зміни CD19, констатовано зменшення їх кількості в порівнянні з токсичною стадією ГП на 11%. Подібна динаміка зниження була характерна і для 1 доби після операції в порівнянні з показником при госпіталізації ($22,9 \pm 0,18$, $p < 0,001$), з наступним підвищенням з 3 до 5 доби, коли максимально показник складав $28,6 \pm 0,34$ ($p < 0,001$), з наступним зниженням, на час виписки показник був вище рівня при госпіталізації – $26,3 \pm 0,33$ ($p < 0,001$) та був вищий значень донорів ($20,6 \pm 0,8$, $p < 0,001$), що вказувало на початкове виснаження та подальшу повільну стабілізацію продукуючої ланки гуморального імунітету на тлі неускладненого післяопераційного перебігу.

Аналізуючи зміни кількості CD16, виявлено зниження їх кількості при поступленні в порівнянні з попередніми стадіями ГП на 36% із збереженням тенденції зменшення протягом перших 3 діб до $10,9 \pm 0,39$ ($p < 0,001$) з поверненням до вихідних значень на 9 добу – $13,6 \pm 0,32$ ($p > 0,05$), максимального зростання досягнуто перед випискою – $14,1 \pm 0,41$, що не відрізнялось ($p > 0,05$) від даних при госпіталізації, і залишаючись нижче

порівняно з донорами ($15,6 \pm 0,6$, $p < 0,05$), що характеризувало параліч клітинного імунітету протягом раннього післяопераційного періоду, із повільною стабілізацією показника після ліквідації джерела ГП.

Досліджуючи зміни динаміки CD25, виявлено, що їх кількість у хворих з термінальною стадією ГП стрімко падала на 1 добу з мінімумом – $21,9 \pm 0,37$ ($p < 0,001$), що було менше значень при госпіталізації, та поступово зростали, починаючи з 3 доби. Тільки на 9 добу показник досягнув вихідного рівня ($30,5 \pm 0,51$, $p > 0,05$), з продовженням зростання при сприятливому післяопераційному перебігу, і на час закінчення госпіталізації досягав максимуму $32,7 \pm 0,44$ ($p < 0,05$, для показника при госпіталізації), що було нижче групи донорів ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Дані зміни повністю відображали стан вторинного важкого імунодефіциту з недостатньою повільною імунною відповіддю, що співпадало з динамікою ІЛ-2.

Аналізуючи динаміку змін рівня CD95, виявлено, що він збільшувався протягом 1 доби – $8,8 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) із тенденцією до зниження з 3 доби. На 5 добу показник був нижчий рівня при госпіталізації – $8,09 \pm 0,03$, ($p < 0,001$), на час завершення госпіталізації залишався вищим ($7,62 \pm 0,04$) порівняно з донорами ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$) Цей маркер прямо корелював з прозапальними цитокінами і лінійно відображав зменшення запального процесу в черевній порожнині, і є досить надійним маркером оцінки перебігу післяопераційного періоду.

Аналізуючи динаміку змін гуморальної ланки імунітету, виявлено закономірності змін цих показників у хворих з термінальною стадією ГП. Досліджуючи концентрації IgA, встановлено, що вже починаючи з моменту госпіталізації ($0,90 \pm 0,1$, $p < 0,001$), відмічено зменшення його кількості порівняно з донорами ($2,3 \pm 0,12$), із продовженням зниження рівня протягом перших 3 діб, досягаючи максимального зниження – $0,62 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Починаючи з 5 доби, IgA мав тенденцію до зростання, і тільки при виписці із стаціонару був більшим в порівнянні з рівнем перед операцією – $1,33 \pm 0,13$, ($p < 0,05$). Зміни IgA вказували на повне виснаження гуморальних факторів регіонарного захисту з повільним їх відновленням в процесі одужання хворих.

Вивчаючи зміни концентрацій IgM, виявлено його падіння у хворих з термінальною стадією ГП протягом перших 5 діб до $0,89 \pm 0,11$ ($p < 0,001$) та зростання його кількості, починаючи з 9 доби на тлі зупинки запального процесу та неускладненого перебігу ГП, на час виписки залишаючись нижчим ($p < 0,01$), порівняно з рівнем при госпіталізації. На момент виписки рівень IgM ($1,24 \pm 0,14$) був нижчим групи донорів ($1,6 \pm 0,15$, $p < 0,01$).

Подібна динаміка була характерна і для показників IgG. Протягом спостереження виявлено зниження IgG у хворих протягом 5 діб ($7,6 \pm 0,27$, $p < 0,001$), з 9 доби прослідковувалась тенденція до зростання показника, який на момент виписки досягнув максимуму ($9,3 \pm 0,31$, $p < 0,001$), і був нижче показника при госпіталізації, не відрізняючись від донорів ($9,2 \pm 0,24$, $p > 0,05$). Виявлена тенденція змін IgM, IgG вказувала на повне виснаження гуморального імунітету, із активацією його факторів після ліквідації джерела ГП.

Зміни показників ендотоксикозу під час періопераційного періоду у 5 хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП, яким не виконувались РЛ, відображається у додатку Б.9.

Термінальна стадія ГП проявляється найтяжчими проявами ендотоксикозу, який є прямим наслідком СПОН, коли виникає виснаження компенсаторних детоксикаційних можливостей організму. У хворих з термінальною стадією ГП відмічалось різке зниження кількості Ег і Нб на догоспітальному етапі з тенденцією до зниження протягом перших 3 діб з максимальним зниженням до $3,09 \pm 0,03$, та $88,2 \pm 0,94$ ($p < 0,001$), після якої показники зростали, і тільки на час виписки кількості Ег та Нб досягнули передопераційного значення ($3,69 \pm 0,09$, $114,1 \pm 1,74$, $p > 0,05$). Дані значення були достовірно нижче ($p < 0,001$) групи порівняння. Показник ШЗЕ мав тенденцію до зростання протягом перших 3 діб з максимумом – $68,7 \pm 1,07$, що перевищувало передопераційний рівень ($p < 0,001$), а з 5 доби визначено тенденцію до зниження показника – $55,4 \pm 0,78$ ($p < 0,05$) порівняно з величиною при госпіталізації і продовжував знижуватись. На час виписки, залишаючись, майже в 3 рази вищим в порівнянні з донорами ($13,1 \pm 0,74$).

Рівні показників, які відображали стан синтетичної та детоксикаційної функції печінки, а також видільну здатність нирок (загальний білок, сечовина, креатинін) при госпіталізації значно відрізнялись від нормативних значень і мали різні тенденції протягом перших 5 діб. Так, загальний білок крові мав знижувався до 5 доби спостереження з мінімумом $50,3 \pm 0,68$ ($p < 0,001$), і тільки на момент виписки наблизився до вихідної концентрації – $57,4 \pm 0,85$ ($p > 0,05$), і був нижчим ($p < 0,001$) від донорів. Сечовина та креатинін показували тенденцію збільшення в 1 добу ($18,9 \pm 0,62$, $p < 0,05$, $242,4 \pm 5,15$, $p < 0,001$), а з 3 доби поступово зменшувались, зниження ($p < 0,01$) рівня сечовини відбулось на 9 добу – $13,5 \pm 0,58$, рівень креатиніну знизився ($p < 0,001$) відносно вихідних даних на 5 добу і продовжував знижуватись. Перед випискою рівні маркерів гепатorenальної дисфункції були вище від групи донорів ($p < 0,01$), сечовини складав $10,3 \pm 0,72$, а креатиніну – $132,4 \pm 2,76$ (рис. 4.9).

Динаміку перебігу післяопераційного періоду у хворих з термінальною стадією ГП демонстрували показники ЛШ та МСМ. Оцінка змін ЛШ встановила, що при термінальній стадії ГП відмічено зростання ЛШ до $8,39 \pm 0,114$ при поступленні, що в 8 разів перевищувало норму, зростання визначалось і на 1 добу післяопераційного періоду ($p < 0,05$). Методики традиційного лікування забезпечили тенденцію до зниження ЛШ з 3 доби, на 5 добу він був нижчим рівня при госпіталізації – $7,15 \pm 0,27$ ($p < 0,001$). На час виписки рівень ЛШ зменшився до $2,64 \pm 0,18$, що відрізнялось від показника при госпіталізації ($p < 0,001$), але був вищий від донорів ($p < 0,001$).

Спостереження за динамікою рівня МСМ показало повне виснаження компенсаторних детоксикаційних систем організму з появою критичного рівня ендотоксикозу у хворих з термінальною стадією ГП. Рівень МСМ при госпіталізації складав $0,463 \pm 0,003$. Збільшення концентрацій МСМ було характерним і в 1 добу, на 3 добу показник почав знижуватись і на 5 добу, коли МСМ складав $0,357 \pm 0,003$, він зменшився відносно значення при госпіталізації ($p < 0,001$). Перед випискою рівень МСМ складав $0,289 \pm 0,052$ і був вище значень групи донорів ($p < 0,001$).

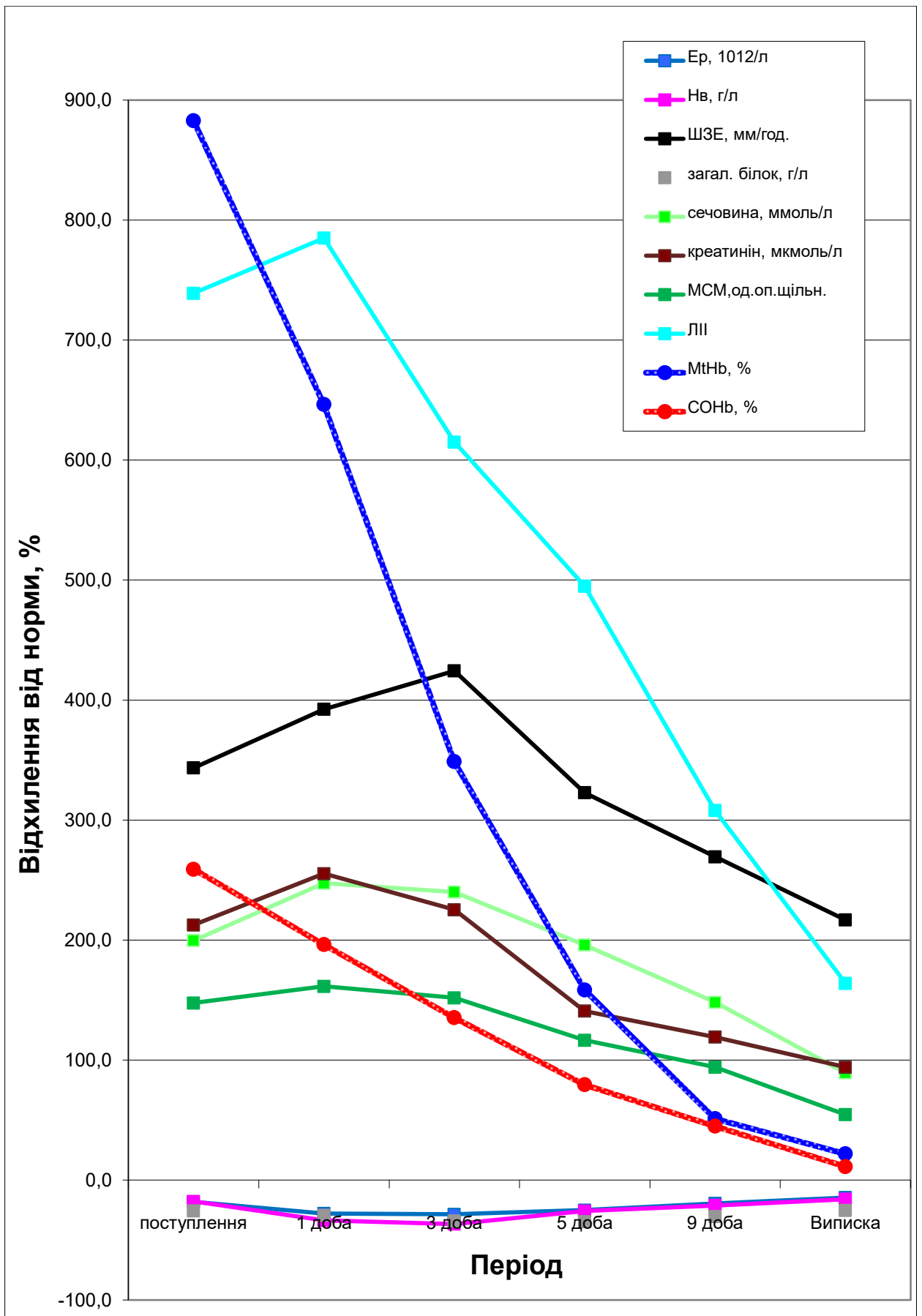


Рис. 4.9. Динаміка ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП.

Аналізуючи динаміку (рис 4.9) змін маркерів цитопатичної гіпоксії СОНб і МтНб, виявлено, що рівень СОНб при госпіталізації був вищий за норму в 4 рази ($7,9 \pm 0,08$, $p < 0,001$), а рівень МтНб – в 10 разів вищим за значення донорів ($20,15 \pm 0,22$, $p < 0,001$). Після операції при ліквідації джерела ГП та відсутності прогресування процесу в черевній порожнині, і нормалізації процесів окислення обидва показники мали тенденцію до зниження, вже на 1 добу відрізняючись ($p < 0,001$) від показників при госпіталізації, а на час виписки рівень СОНб і МтНб наближались до норми – $2,45 \pm 0,19$ та $2,5 \pm 0,24$, не відрізняючись значень донорів ($p > 0,05$).

Дослідження імунно-цитокінового профілю, показників ССЗВ, маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у 5 хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП, які не підлягали повторним оперативним втручанням, після застосування орієнтовних протоколів лікування ГП показало, що для даної стадії ГП відмічені незадовільні результати. У одужавших хворих відбулась неповна компенсація клінічного стану, майже всі лабораторні маркери ендотоксикозу, цитопатичної гіпоксії, імунно-цитокінового профілю цитокінового профілю не досягли значень групи донорів на час закінчення госпіталізації хворих. В перші 5 діб після операції чітко визначені ознаки прогресування вторинного імунodefіциту, явища якого продовжували визначатись і на час виписки хворих. В усіх хворих діагностовано перехід стадії імунodefікту імунного дистрес-синдрому в стадію імунопаралічу, із повільним зворотнім розвитком останньої протягом післяопераційного періоду.

4.4 Оцінка термінів та динаміки відновлення імунно-цитокінового профілю, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих на ГП контрольної групи яким проводились РЛ

У 16 (24,6%) хворих контрольної групи було проведено 17 традиційних РЛ (26,1%) на вимогу та в програмованому режимі, що в середньому 0,26 РЛ

на одного хворого. Всі РЛ виконано у хворих з попередньо діагностованими токсичною (2 хворих) і термінальною стадіями ГП (14 хворих), жодної не виконувалось при реактивній стадії. Одна РЛ виконана – у 11 хворих (13,8%), дві – у 3 хворих (4,6%).

Показами до виконання РЛ у 1 хворого була неспроможність швів холедоходуоденоанастомозу, прогресування ГП у 3 хворих з гострим деструктивним апендицитом, у 2 хворих після висічення та зашивання перфоративної виразки, у 3 хворих після оперативного лікування гострої кишкової непрохідності, у 4 хворих після оперативного лікування мезентеріального тромбозу в наслідок прогресування некрозу кишківника, 2 хворих у яких були діагностовані міжпетельні абсцеси, у 2 – з деструктивним панкреатитом.

За нашими даними, перша РЛ проводилась на 4-5 добу після первинного оперативного втручання, а показами до її проведення були ознаки прогресування перитоніту, про що свідчили загально-клінічні симптоми: підвищення температури тіла до 38,6 С, здуття живота, відсутність перистальтики кишки та відродження газів, м'язевий дефанс, позитивні симптоми подразнення очеревини, значні виділення по зонду та дренажам гнійного ексудату, сухий язик, тахікардія, тахіпное, зниження САТ, погіршення або відсутність позитивної динаміки лабораторних маркерів ендотоксикозу, цитопатичної гіпоксії (зростання рівнів СОНЬ і МтНЬ) і погіршення показників ССЗВ, та виражене наростання вторинного імунодефіциту по показникам клітинного і гуморального імунітету. Отримані дані загально-клінічних показників та лабораторного обстеження дали можливість нам встановити продовження ГП та виникнення ГСУ.

Клінічний приклад: хвора Ш., 74 р., І.Х. №235 знаходилась в клініці кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, з 16. 01. 12 р. по 22. 01. 12 р. з діагнозом: тромбоз мезентеріальних судин, гангрена лівої половини товстого кишківника, розлитий гнійний перитоніт. ІХС. Гіпертонічна хвороба II стадії,

атеросклеротичний кардіосклероз, СН І. Хворій після інтенсивної передопераційної підготовки на протязі 3 годин, виконане оперативне втручання: лівобічна геміколектомія, трансверзостомія, санація та дренування черевної порожнини. Післяопераційний період протікав важко. В'яла перистальтика з'явилась через 48 годин після операції, активна перистальтика не з'явилась через 72 години. Загальний стан залишався вкрай важким, зберігалась гіпертермія до 38,5С, живіт залишався піддутим, м'язовий дефанс в гіпогастрії, пульс до 118/хв., САТ знизився до 88 мм рт. ст., незважаючи на застосування ізотропних препаратів, лабораторні показники вказували на прогресування ендотоксикозу та ССЗВ посилення вторинного імунодефіциту. На 4 добу був встановлений діагноз: післяопераційний перитоніт внаслідок прогресування тромбозу та виставлені показання до РЛ. 11.01.12 р. Виконана операція: РЛ, резекція петлі тонкого кишківника, ентеростомія, вскриття міжпетельних та тазового абсцесів, санація дренування черевної порожнини. Комплексна післяопераційна терапія. Загальний стан залишався вкрай важким, Інтенсивна інфузійно-трансфузійна терапія, для антибактеріальної терапії застосовували орнідазол 100 мл в/в 2 рази на добу, цефепім 2,0 г в/в, левофлоксацин 500 мг в/в 2 рази на добу. Клініко-лабораторні показники вказували на прогресування ендотоксикозу та ССЗВ з розвитком поліорганної недостатності. З 21.01.12 р. відмічено прогресування дихальної недостатності та серцевої недостатності, хвора переведена на штучну вентиляцію легень, реанімаційні заходи були неефективні, 22.01.12 р. констатована смерть.

Динаміку змін маркерів ендотоксикозу у хворих контрольної групи, що підлягали РЛ, відображено в додатку Б.10.

Про відсутність позитивного перебігу післяопераційного періоду свідчили відсутність покращення маркерів ендогенної інтоксикації. У всіх хворих з внутрішньо-очеревинними ускладненнями спостерігалась анемія, кількість Ег та Нв прогресивно зменшувалась на протязі 3 діб з різницею з 1 доби спостереження, до рівня $2,95 \pm 0,08$ Ег та Нв до $87,2 \pm 1,16$ ($p < 0,001$). ШЗЕ тримався на високому рівні весь період ($p < 0,001$) і склав перед РЛ $74,3 \pm 1,73$.

Рівень загального білка знижувався після операції, відмінність від показника при госпіталізації була відмічена на 1 добу - $52,3 \pm 0,82$ ($p < 0,01$). В подальшому рівень білка продовжував знижуватися і перед РЛ був $49,1 \pm 0,71$, ($p < 0,01$), порівняно з кількістю білка при госпіталізації. Рівень сечовини та креатиніну залишався стабільно високим ($p > 0,05$) і не відрізнявся від даних при госпіталізації. Показники МСМ, ЛШ, мали різноспрямовану динаміку, але залишались стабільно високими без різниці з показниками при поступленні ($p > 0,05$). МСМ перед РЛ був на рівні $0,480 \pm 0,012$, ЛШ - $8,15 \pm 0,31$.

Показники цитопатичної гіпоксії показавши (рис.4.10) протягом 1 доби достовірне ($p < 0,001$) зниження (СОНь $-6,73 \pm 0,12$, МтНь $-16,4 \pm 0,42$) з 3 доби знову почали зростати і перед РЛ склали СОНь $8,14 \pm 0,38$, МтНь $20,6 \pm 0,44$, не маючи різниці з вихідними показниками. Після виконання традиційної РЛ нами була прослідкована наступна динаміка маркерів ендотоксикозу представлена в додатку Б.10. Кількість Ег та Нь поступово зростала, але досягли показника при поступленні лише на момент виписки і склали $3,52 \pm 0,08$ та $109,6 \pm 1,47$ ($p > 0,05$), відповідно і залишалась достовірно нижчими від норми ($p < 0,001$). Показник ШЗЕ поступово зменшувався до $53,7 \pm 0,94$ ($p < 0,001$) на 9 добу та $48,3 \pm 3,6$ ($p < 0,001$), на час виписки значно перевищуючи норму ($p < 0,001$). Загальний білок знижувався протягом 1 доби спостереження до $48,3 \pm 0,81$ і поступово підвищувався до $58,1 \pm 0,73$ на час виписки, не відрізняючись від рівня при госпіталізації ($p > 0,05$), залишаючись нижчим від норми ($p < 0,01$). Сечовина і креатинін повільно знижувались до $11,5 \pm 0,84$ та $137,2 \pm 2,02$ відповідно на час виписки, що було нижчим від показників при поступленні ($p < 0,001$), і перевищувало норму ($p < 0,001$).

Після РЛ на 1 добу відмічалось незначне збільшення ($p > 0,05$) показників ендотоксикозу ЛШ та МСМ, в подальшому відмічалась тенденція до повільного поступового їх зниження. Так, ЛШ на 5 добу був на межі $5,71 \pm 0,29$ ($p < 0,01$), на 9 добу $-4,22 \pm 0,35$ ($p < 0,01$) та на момент виписки - $2,93 \pm 0,25$ ($p < 0,001$). МСМ достовірно ($p < 0,01$) знижувався до рівня $0,388 \pm 0,006$ на 5 добу, на 9 добу до $-0,345 \pm 0,004$ ($p < 0,01$), та перед випискою - $0,285 \pm 0,014$ ($p < 0,001$).

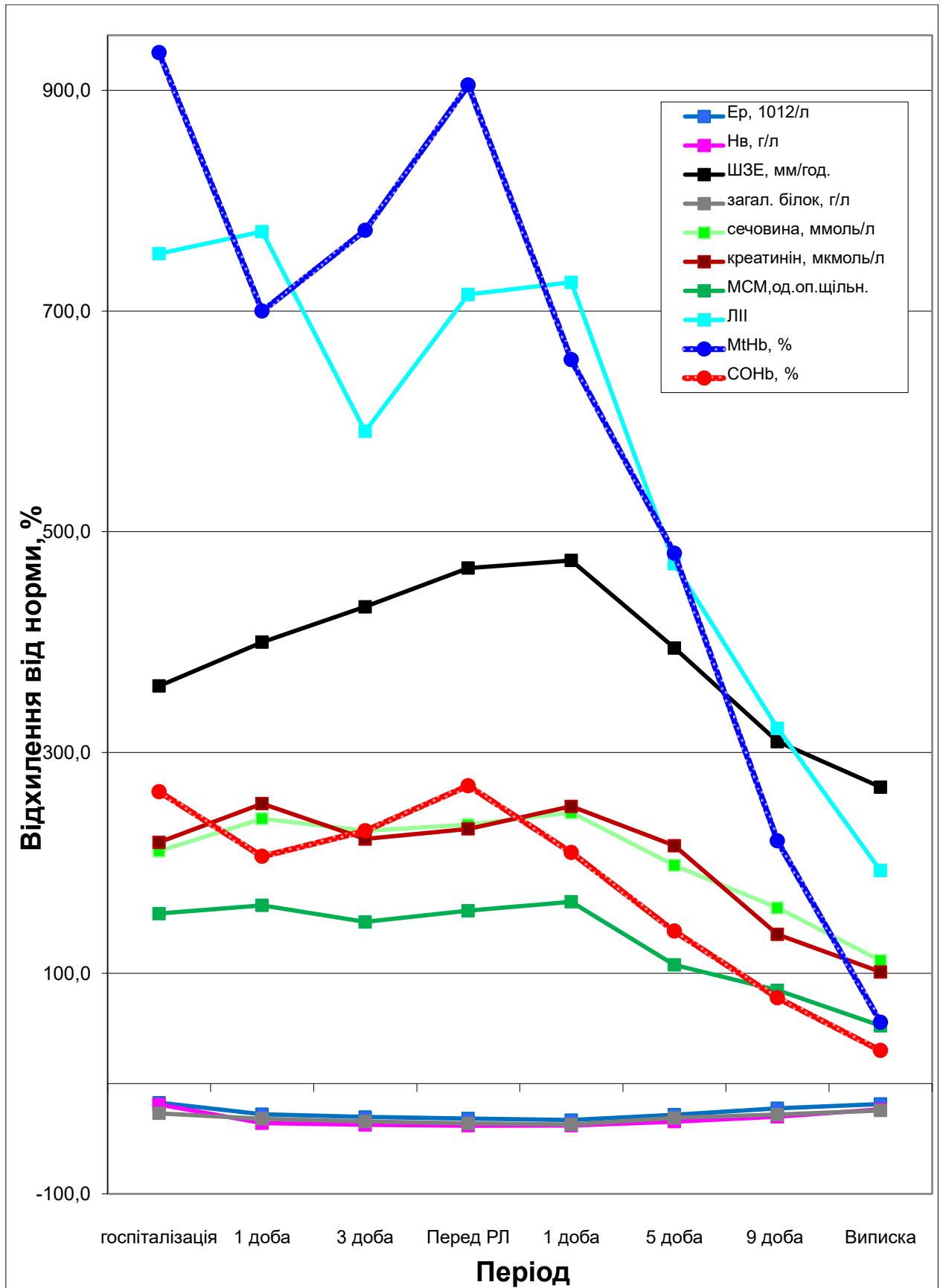


Рис. 4.10. Динаміка ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної групи яким проводились РЛ, n=16.

Маркери цитопатичної гіпоксії після ліквідації гнійного процесу також знижувались вже з 1 доби, достовірно знижуючись в порівнянні з показником перед РЛ, і при відсутності ускладнень демонстрували постійне зниження на 5 добу - СОНь $5,24 \pm 0,19$, МтНь $11,9 \pm 0,24$, $p < 0,001$, на час виписки склали СОНь $2,86 \pm 0,23$, МтНь $3,19 \pm 0,34$, що було достовірно ($p < 0,001$) нижче показника перед РЛ, і вище ($p < 0,05$) значень групи порівняння.

Про важкість стану хворих також свідчила негативна динаміка цитокінового профілю, клінічних та лабораторних маркерів ССЗВ, зміни цих показників зображені в додатку Б.11.

Температура тіла не мала тенденції до зниження при прогресуванні ГП і перед РЛ була на рівні $38,6 \pm 0,06$ ($p > 0,05$). Спостерігалась тахікардія весь період, без достовірного збільшення пульсу до $114,8 \pm 2,74$ перед РЛ ($p > 0,05$). САТ не відрізнявся ($p > 0,05$) від такого при поступленні і складав $84,6 \pm 1,88$ перед РЛ.

Про важкість стану хворих та розвиток ГСУ також свідчила негативна динаміка змін лабораторних показників ССЗВ. Кількість лейкоцитів залишалась стабільно високою до виконання РЛ і не відрізнялась ($p > 0,05$) від кількості при госпіталізації і складала $19,1 \pm 0,53$. Відповідно не спостерігалось і зниження СРП, та прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ТНФ- α . СРП та ТНФ- α були стабільно високими з тенденцією до збільшення, досягнувши різниці ($p < 0,001$) вже на 1 добу - $41,4 \pm 0,36$ та $288,4 \pm 3,47$ відповідно, продовжуючи зростати до $42,7 \pm 0,48$ та $319,3 \pm 4,15$ ($p < 0,001$) перед РЛ. ІЛ-1 також відрізнявся стрімким ростом, досягнувши рівня $147,3 \pm 1,63$ на 3 добу ($p < 0,001$), та перед РЛ – $151,4 \pm 1,97$ ($p < 0,001$).

ІЛ-2, ІЛ-4, демонстрували протилежну динаміку і зменшувались, досягнувши різниці ($p < 0,001$) вже на 1 добу - $2,82 \pm 0,16$ та $23,5 \pm 0,52$ продовжуючи знижуватись і перед РЛ склали $2,17 \pm 0,09$, $18,3 \pm 0,38$ ($p < 0,001$) відповідно. ІЛ-6, як активатор цитокінової реакції, зниженням демонстрував виснаження реактивності організму на тлі прогресування ГП, зменшившись вже на 1 добу до $22,3 \pm 0,48$ ($p < 0,001$), продовжуючи цю тенденцію перед РЛ був $19,5 \pm 0,39$ ($p < 0,001$). Динаміка цитокінів вказувала на наявність стадії імунопаралічу імунного дистрес-синдрому перед виконанням РЛ (рис. 4.11).

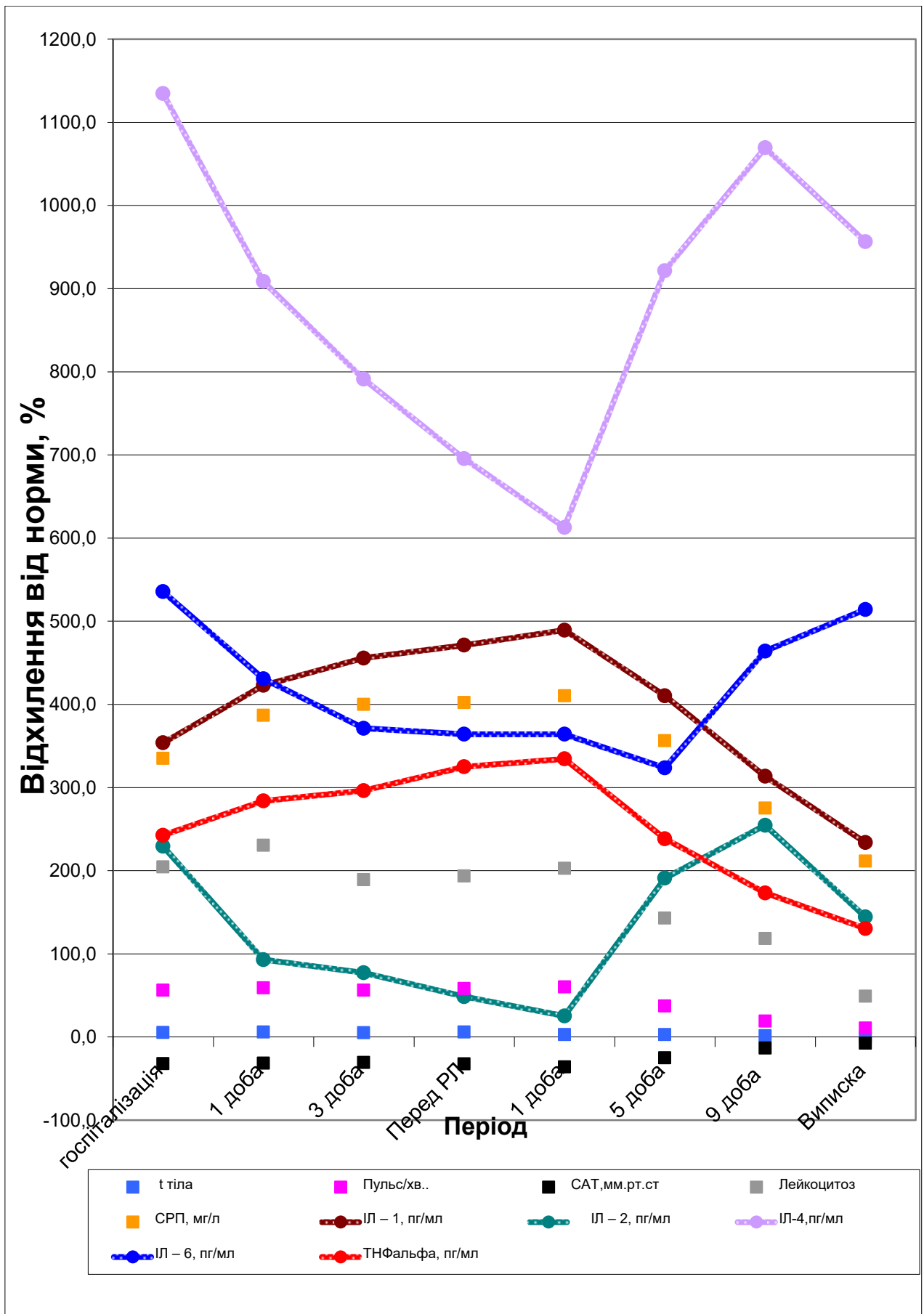


Рис.4.11. Динаміка цитокінового профілю у хворих контрольної групи яким проводились РЛ, n=16.

Після виконання традиційної РЛ гемодинамічно-температурні показники поступово стабілізувались. $t^{\circ}\text{C}$ знижувалась, різниця ($p < 0,01$) з показником до РЛ відмічена на 5 добу - $37,7 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), а на час виписки склала $36,6 \pm 0,05$ не відрізняючись від норми ($p < 0,001$). Пульс знижувався поступово до $80,3 \pm 1,73$, на час виписки ($p < 0,001$), але перевищував норму ($p < 0,05$). САТ дещо знижувався на 1 добу після РЛ до $80,2 \pm 2,03$ ($p > 0,05$), в подальшому тиск мав тенденцію до підвищення та різниці набував на 5 добу - $93,6 \pm 2,15$ ($p < 0,01$), на момент виписки досягнув $115,5 \pm 2,85$ ($p < 0,001$) але був нижчим за групу донорів ($p < 0,05$).

Після проведення РЛ відбувалась стабілізація лабораторних маркерів ССЗВ. Кількість лейкоцитів зменшувалась повільно і на 5 добу їх кількість була $15,8 \pm 0,39$, що було нижче, чим перед РЛ, рівень продовжував знижуватись і перед випискою склав $9,7 \pm 0,33$ ($p < 0,001$), що перевищувало значення донорів ($p < 0,05$).

СРП залишався стабільно високим на протязі 5 діб після РЛ, а потім знижувався до $31,9 \pm 0,28$ на 9 добу ($p < 0,001$) та до $26,5 \pm 0,34$ на день виписки ($p < 0,001$). На 1 добу після РЛ показник ІЛ-1 підвищувався до $156,2 \pm 1,89$ ($p < 0,001$), знижувався достовірно на 9 добу $109,6 \pm 2,43$ ($p < 0,01$) та на час виписки був $88,5 \pm 1,57$ ($p < 0,001$), але втричі вище показника групи донорів ($26,5 \pm 1,22$). ТНФ- α підвищувався на 1 добу після РЛ до $326,4 \pm 3,92$ ($p < 0,001$), поступово знижувався набуваючи достовірної різниці на 9 добу - $205,3 \pm 2,21$ ($p < 0,001$). СРП, ІЛ-1 втричі та ТНФ- α вдвічі на момент виписки перевищували показники донорів ($p < 0,001$).

Група багатфункціональних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 мали подібну динаміку. ІЛ-2 продовжив зменшення на 1 добу після операції до $1,83 \pm 0,10$ ($p < 0,001$), з 5 доби почав зростати і на 9 добу недостовірно був вищим показника при госпіталізації $5,18 \pm 0,18$, ($p > 0,05$), на час виписки знизився до $3,57 \pm 0,21$, що було вдвічі вище нормативних показників ($p < 0,001$). Концентрації протизапального ІЛ-4 та активатора цитокінової реакції ІЛ-6 на тлі ареактивності

організму зменшувались ($p < 0,001$) протягом 1 доби, але з 5 доби почали зростати і на 9 добу досягли максимуму $26,9 \pm 0,58$ ($p > 0,05$) та $25,8 \pm 0,58$ ($p > 0,05$), що не мало різниці з вихідним рівнем, а на момент виписки обидва опустились нижче ініціальних значень ($24,3 \pm 0,42$, $p < 0,001$; $23,9 \pm 0,73$, $p < 0,01$), значно перевищуючи норму. Така динаміка ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 свідчила про зворотній розвиток імунного паралічу та відновлення реактивності організму та появу, хоч і слабкої, імунної відповіді на інфекційний фактор.

Виснаження імунної відповіді на тлі прогресування ГП і виникнення ускладнень демонстрували і показники клітинного та гуморального імунітету. Динаміка цих показників представлена в додатку Б.12.

Кількість Т-лімфоцитів залишалась низькою після оперативного втручання і продовжувала зменшуватись досягнувши перед РЛ $21,4 \pm 0,27$, що було менше показника при госпіталізації ($p < 0,001$). Субпопуляції Т-лімфоцитів CD4 та CD8 мали неоднорідну динаміку, якщо рівень Т-хелперів неухильно знижувався на 3 добу, склавши $19,1 \pm 0,35$, ($p < 0,001$), а перед РЛ $18,4 \pm 0,38$, що було нижче показника при поступленні ($p < 0,001$). То рівень Т-супресорів збільшувався без достовірної різниці на 3 добу $24,5 \pm 0,43$ ($p > 0,05$), а перед РЛ був $24,9 \pm 0,5$ ($p > 0,05$), що показувало неефективність клітинної відповіді, це доводило значення ІРІ, який стрімко зменшувався відносно вихідного рівня, і перед РЛ становив $0,73 \pm 0,01$ ($p < 0,001$).

Кількість CD16 також мала тенденцію до зменшення, знизившись ($p < 0,001$) вже на 1 добу $11,1 \pm 0,38$, і на час РЛ становила $9,6 \pm 0,29$ ($p < 0,001$). Динаміка CD25 та маркеру Т-опосередкованого апоптозу (CD95) була різнонаправленою. CD25 після операції прогресивно зменшувались на 1 добу і склали $22,3 \pm 0,41$ ($p < 0,001$), в подальшому знижуючись до $17,3 \pm 0,51$, ($p < 0,001$) перед РЛ. Рівень CD95 був стабільно високим зростаючи ($p < 0,01$) протягом 1 доби до $8,51 \pm 0,04$, та відрізняючись ($p < 0,05$) від показника при поступленні перед РЛ.

Важкість стану хворих і виснаження гуморальної ланки імунітету при прогресуванні перитоніту і виникненні ускладнень демонстрували рівні В-лімфоцитів (CD19), IgG, IgM, IgA. Ці взаємопов'язані показники мали тенденцію до зниження у післяопераційному періоді і демонстрували неефективність гуморальної відповіді. Кількість В-лімфоцитів знижувалась на 1 добу відрізняючись від передопераційного рівня $22,3 \pm 0,23$ ($p < 0,001$), поступово знижуючись перед РЛ до $20,9 \pm 0,37$ ($p < 0,001$). Концентрації гуморальних факторів при відсутності сприятливого перебігу знижувались. Концентрації IgG та IgM зменшувались і на 3 добу були нижче ($p < 0,001$) рівня при поступленні становлячи $8,1 \pm 0,25$ та $1,02 \pm 0,08$ відповідно, що також було нижче норми ($p < 0,05$), перед РЛ вони становили - IgG $7,21 \pm 0,32$ та IgM $0,91 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Рівень IgA $0,88 \pm 0,08$ при поступленні був нижчий ($p < 0,001$) за норму і мав тенденцію до постійного зниження, перед РЛ становив $0,53 \pm 0,04$ ($p < 0,001$), порівняно з госпіталізацією.

Після виконання РЛ показники імунного профілю мали тенденцію до повільної стабілізації, але явища вторинного імунодефіциту залишались протягом всього післяопераційного періоду, особливо яскраво проявляючись в перші декілька днів після проведення повторного втручання.

Загальний рівень Т-лімфоцитів (дод.Б.12) продовжував знижуватись протягом 1 післяопераційної доби до $18,9 \pm 0,29$ ($p < 0,05$, відносно рівня перед РЛ), а з 5 доби почав стабілізуватись і на час виписки був на межі $32,4 \pm 0,56$ ($p > 0,05$), не відрізняючись від передопераційного рівня. Субпопуляції Т-хелперів і Т-супресорів змінювались неоднаково. Т-хелпери зменшились протягом 1 доби до $17,6 \pm 0,28$ ($p < 0,05$, відносно рівня перед РЛ), на 5 добу набуваючи динаміки до зростання, але тільки на момент виписки достовірно перевищили показник перед операцією – $26,1 \pm 0,52$ ($p < 0,01$), і були значно нижче нормативних показників ($p < 0,01$). Рівень Т-супресорів протягом 1 доби зростав ($p < 0,05$), переважаючи вихідний рівень, і в подальшому на 5 і 9 добу знаходячись на високому рівні, недостовірно знижуючись лише на час виписки $22,6 \pm 0,47$ ($p > 0,05$) відносно показника при госпіталізації і не маючи

відмінності від значень донорів ($22,6 \pm 0,74$, $p > 0,05$). Значення ІРІ після виконання РЛ ($p < 0,05$) знижувалось одразу після операції, повільно зростаючи з 5 доби і відрізняючись від вихідного рівня тільки на час завершення госпіталізації – $1,15 \pm 0,04$ ($p < 0,01$).

Інший фактор клітинного імунітету - НК-клітини, демонстрували незначне зниження кількості після виконання РЛ, з 5 доби стабілізуючись і перевищивши рівень перед РЛ ($11,6 \pm 0,35$, $p < 0,01$), повільно зростаючи. На момент виписки хворих показник лише повернувся до вихідного рівня - $14,1 \pm 0,45$ ($p > 0,05$), залишаючись нижче донорів ($p < 0,01$).

Динаміка лімфоцитів CD25 та CD95 мали різноспрямований характер. Концентрація маркеру апоптозу збільшувалась на 1 добу після РЛ до $8,91 \pm 0,04$ ($p < 0,001$) в порівнянні з показником при госпіталізації, але вже на 5 добу знижувалась нижче початкового рівня $8,25 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), на 9 добу – $7,82 \pm 0,04$, на момент закінчення госпіталізації $7,53 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), залишаючись вище норми ($p < 0,001$). CD25 незначно знижувались одразу після РЛ, демонструючи тенденції до зростання починаючи з 5 доби, достовірно збільшуючись в порівнянні з даними при поступленні тільки на момент виписки хворих – $32,1 \pm 0,45$ ($p < 0,05$). Дана кількість була нижче значення донорів ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,05$).

Стабілізація показників була характерна і для гуморального імунітету. Кількість В-лімфоцитів (CD19) продовжила зменшуватись до $19,3 \pm 0,31$, ($p < 0,001$). При сприятливому перебігу з 5 доби відбувалось збільшення їх кількості, на 9 добу перевищуючи вихідний рівень – $26,9 \pm 0,38$, ($p < 0,01$), а на час виписки незначно зменшувались до $25,7 \pm 0,42$ ($p > 0,05$), що було більше групи донорів ($p < 0,01$), не відрізняючись від передопераційного рівня. Вся ефекторна ланка гуморального імунітету (IgG, IgM, IgA) залишалась на низькому рівні із тенденцією до збільшення концентрацій. Мінімальні концентрації спостерігались протягом 1 доби (IgG – $6,1 \pm 0,19$, IgM - $0,84 \pm 0,07$, IgA – $0,48 \pm 0,31$, $p < 0,001$), відносно показника при поступленні, з 5 доби спостерігалось зростання всіх фракцій Ig на 9 добу вони перевищили ($p < 0,05$)

показник перед РЛ (IgG – $8,3 \pm 0,22$, IgM – $1,12 \pm 0,1$, IgA - $0,81 \pm 0,09$). На час виписки рівень IgG був нижчим ($p < 0,001$) за вихідний рівень, і знаходився на рівні норми. А концентрації IgM ($1,28 \pm 0,12$, $p < 0,05$) та IgA ($1,15 \pm 0,16$, $p > 0,05$) не досягли, вихідного рівня і були значно нижчими за значення донорів.

4.5 Динаміка морфологічних змін очеревини та активності макрофагів очеревини на тлі використання традиційної тактики лікування ГП.

Під час гістологічного дослідження біоптатів парієтальної очеревини, взятої під час РЛ, у хворих з токсичною стадією ГП після проведеного лікування за загальноприйнятою методикою відзначалися наступні морфологічні зміни. На значному протязі зберігалася втрата мезотеліального покриву. Ексудат безпосередньо покривав очеревину і фіксувався до неї вузькою пластинкою фібрину. Фібрин у вигляді грудочки мас, грубих пливчастих і фібрилярних структур був основною складовою ексудату. Поряд з ним зберігалась помірно виражена запальна клітинна інфільтрація поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами (в т.ч. з ознаками розпаду), еозинофілами і макрофагами, а також лімфоцитарними елементами. При цьому щільність клітин запалення в ексудаті зменшилася і склала 2006 клітин / мм^2 . Змінилося і їх співвідношення – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити склали 34%, еозинофіли - 11%, макрофаги - 49%, лімфоїдні елементи - 6%. В наслідок крововиливів в складі ексудату виявлялась значна кількість еритроцитів. У тканинах самої очеревини зберігалася дифузна запальна клітинна інфільтрація (рис 4.12).

Щільність її також значно зменшилася і склала 731 клітин/ мм^2 , співвідношення її клітинних елементів – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити - 51%, еозинофіли - 12%, макрофаги - 30%, лімфоїдні елементи - 7% (рис 4.13).

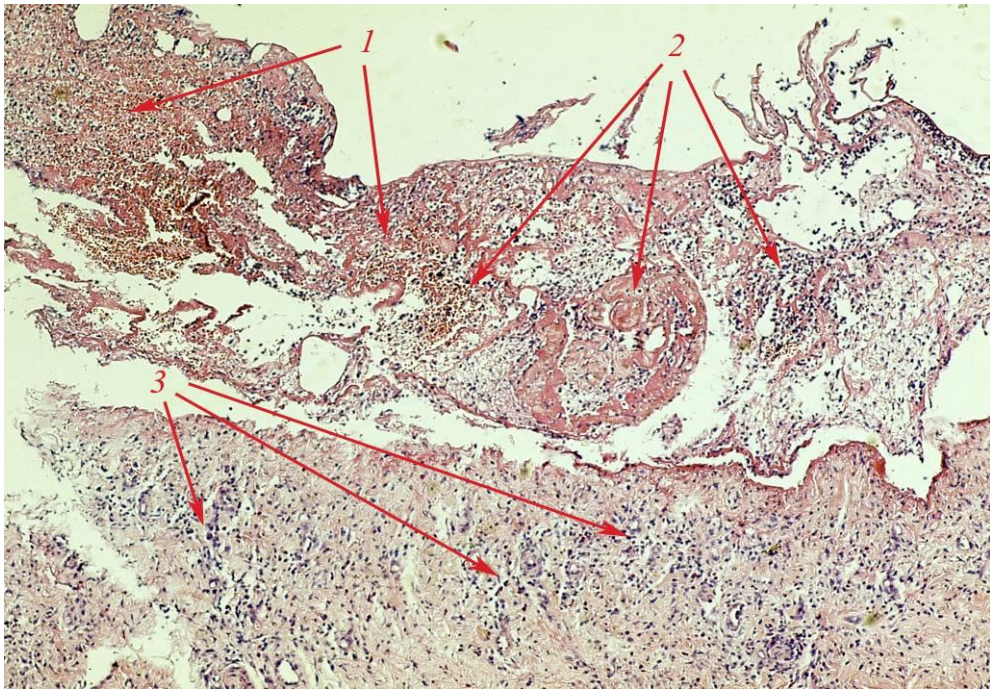


Рис. 4.12. Мікропрепарат парієтальної очеревини при токсичній стадії ГП при проведенні традиційного лікування. Фібринозно-гнійний ексудат з крововиливами (1), фібриновими-лейкоцитарним масами (2); запальна клітинна інфільтрація тканин очеревини (3). ГЕ x100.

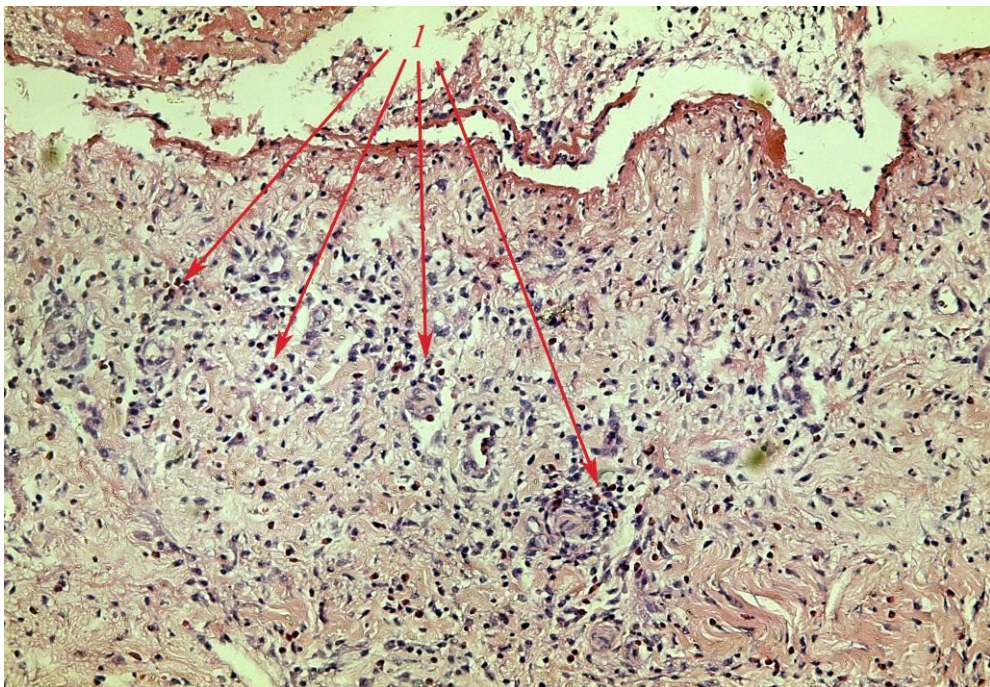


Рис 4.13. Мікропрепарат парієтальної очеревини при токсичній стадії ГП на тлі традиційного лікування. Запальна клітинна інфільтрація тканин очеревини (1). ГЕх200.

Зберігалися ознаки тканинного набряку, нерівномірного кровонаповнення судин гемомікроциркуляції, часто і з явищами лейкопедезу, набуханням їх ендотелію.

При вивченні гістологічних препаратів біоптатів парієтальної очеревини, взятих під час РЛ, при термінальному ГП після проведеного стандартизованого лікування відзначалися наступні морфологічні зміни. На значному протязі мезотеліальний покрив очеревини відсутній. Зберігався ексудат, в складі якого визначалися фібрин у вигляді плівчастих і фібрилярних структур, запальні клітинні елементи у вигляді поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів з ознаками розпаду, еозинофілів і перитонеальних макрофагів, лімфоцитів і плазматичних клітин. Щільність цих клітин запалення в ексудаті зменшилася і склала - 2037 клітин / мм². Також змінилося і їх співвідношення – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити склали 48%, еозинофіли - 7%, макрофаги - 33%, лімфоїдні елементи - 12%. У тканинах самої очеревини також зберігалася дифузна запальна клітинна інфільтрація (рис 4.14).

У місцях, де відбулося відторгнення ексудату, виявлялися невеликі ділянки молодшої грануляційної тканини з великим запальним інфільтратом, особливістю якої була наявність значного числа сидерофагів (що вказує на те, що мало місце пошкодження капілярів з крововиливом) (рис. 4.15).

Таким чином, у хворих з ГП після проведення стандартизованих заходів морфологічно зберігалася фібринозно-гнійне запалення очеревини з наявністю фібринозно-гнійний ексудату в порожнині очеревини. У той же час, відзначалося зменшення його інтенсивності і зміна характеру запального процесу - гнійний компонент його поступався місцем серозно-фібринозного (особливо при токсичній фазі ГП). Виявлення ділянок з грануляційною тканиною на поверхні очеревини у хворих з ГП термінальної стадії свідчить про потенційну можливість формування злук в майбутньому.

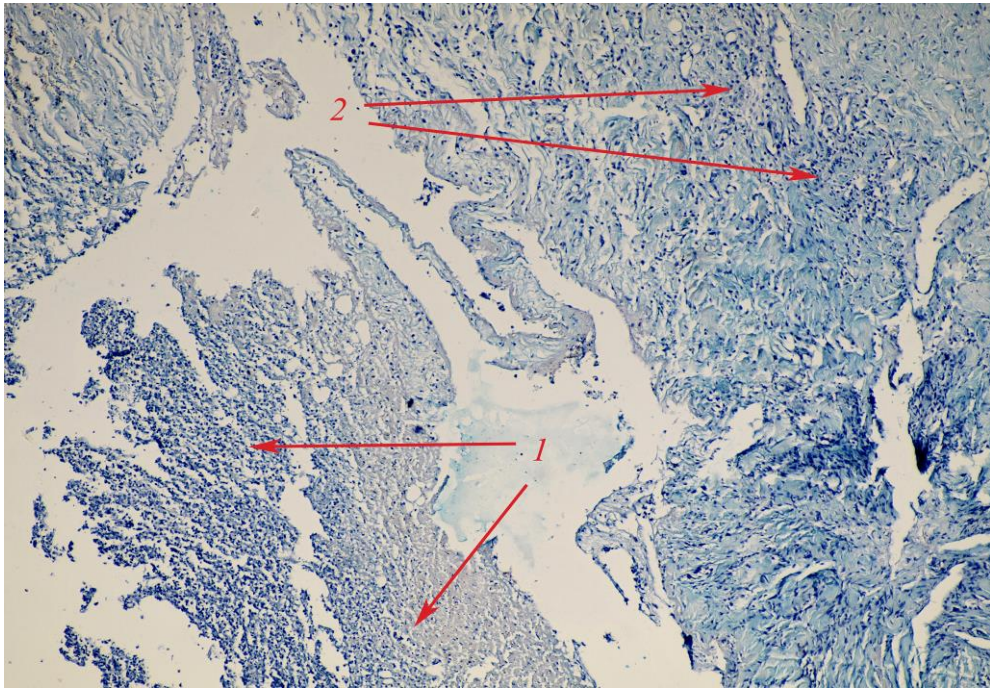


Рис. 4.14. Мікропрепарат парієтальної очеревини при термінальній стадії ГП на тлі проведення традиційного лікування. Фібринозно-гнійний ексудат з фібриново-лейкоцитарним і некротичними масами (1), запальна клітинна інфільтрація тканин очеревини (2) альціановий синій. x40.

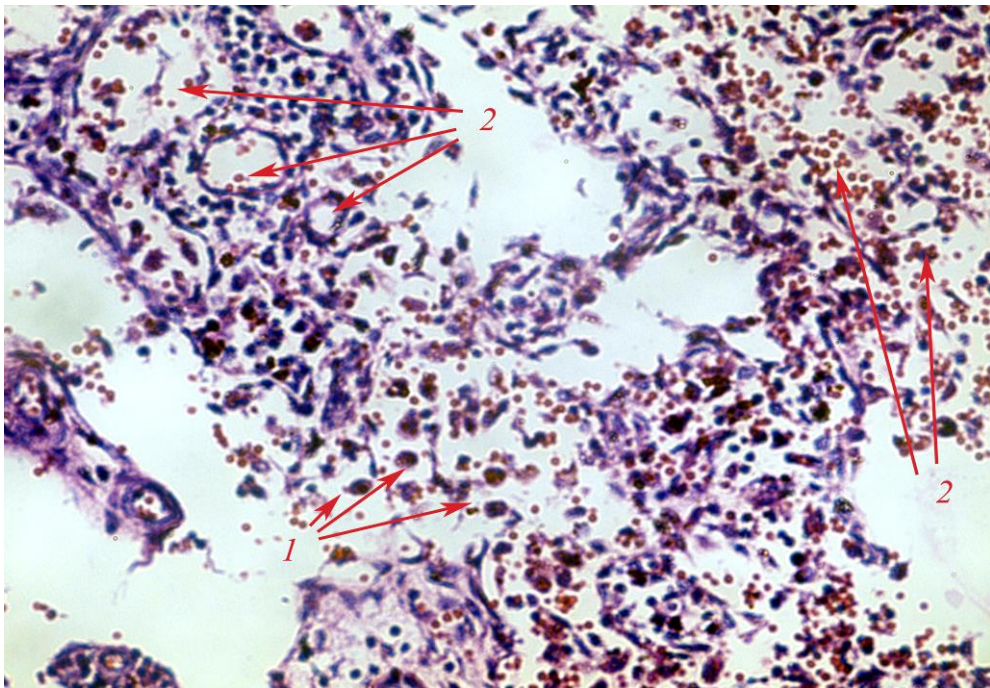


Рис. 4.15. Молода грануляційна тканина з великим числом сидерофагів (1), новостворених капілярів (2) на місці відторгнення ексудату у хворого з токсичною стадією ГП. ГЕ. x 400.

Проаналізувавши результати лікування хворих з ГП із застосуванням орієнтовних протоколів лікування хірургічних хворих з гострим перитонітом (Наказ МОЗ №297 від 02.04.2010р.) нами встановлено, що при лікуванні ГП за такими схемами не враховані всі пускові механізми формування ендогенної токсемії, вторинного імунодефіциту та відмічалась велика кількість ускладнень, які потребували виконання РЛ, а післяопераційна летальність залишалась на високому рівні. Стандартизовані схеми лікування в залежності від стадій ГП дозволили: при реактивній стадії перитоніту досягти задовільних результатів (стабілізувати гемодинамічно-температурні показники, покращити лабораторні показники ендотоксикозу, ССЗВ, частково стабілізувати імунний профіль). При токсичній стадії перитоніту досягнуто умовно задовільних результатів (у хворих нормалізувались гемодинамічно-температурні показники, частково дійшли до нормативних показників лабораторні маркери ендотоксикозу, ССЗВ, показники імуно-цитокінового профілю на момент виписки свідчили про виражений імунний дисбаланс, 2 хворим виконувались повторні оперативні втручання). Летальність серед хворих даної групи склала 4,7% (помер 1 хворий). При термінальній стадії результати оцінені як незадовільні (на час виписки не було досягнуто повної клінічної ремісії, лабораторні показники ССЗВ, ендотоксикозу залишились вище нормативних показників, а стан імунної системи охарактеризований як вторинний імунодефіцит). В післяопераційному періоді нормалізація всіх вивчених показників мала затяжний характер, при цьому вони не набували нормальних значень навіть перед випискою. Летальність при термінальній стадії перитоніту склала 36,8% (7 хворих).

Важкий післяопераційний перебіг був обумовлений великою кількістю ускладнень. Внутрішньоочеревинні ускладнення виникли у 14 (21,5%) хворих, що потребувало проведення РЛ. Середній термін перебування хворих на лікарняному ліжку складав $25,6 \pm 1,58$ ліжко-дні. В післяопераційному періоді летальність в контрольній групі склала 12,3% (померло 8 хворих). Причиною смерті хворих був прогресуючий перитоніт з розвитком СПОН.

Таким чином, вивчивши особливості змін, клініко-лабораторних показників імунно-цитокінового профілю, маркерів ендотокікозу, ССЗВ, нами встановлено, що лікування ГП за традиційними методиками потребує подальшого удосконалення, оскільки в періопераційному періоді на етапі підготовки чітко на основі лабораторних даних не враховується стадія ГП, відсутня можливість створення цілеспрямованої локальної корекції захисних факторів очеревини з метою профілактики ускладнень перитоніту, не враховується стан реактивності організму та стан локальних захисних факторів при прогресуючому ГП в момент вирішення питання про проведення РЛ.

Тому розробка методів лікування ГП та профілактика абдомінального сепсису є однією з найбільш актуальних проблем сучасної хірургії і потребує подальшого вивчення та впровадження нових більш ефективних методів проведення передопераційної підготовки і ведення післяопераційного періоду у хворих з ГП.

Основні положення цього розділу викладені в [36,37,40,41,129,130,133,134]

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ОПТИМІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ НА ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ, ТЕРМІНІВ ТА ДИНАМІКИ ВІДНОВЛЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ІМУНО-ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ, МАРКЕРІВ ЕНДОТОКСИКОЗУ І ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МАКРОФАГІВ ОЧЕРЕВИНИ.

Проаналізувавши результати лікування хворих на ГП за орієнтовними протоколами надання допомоги хворим з ГП, нами були запропоновані нові підходи до лікування.

Лікування із застосуванням розроблених методик було проведено у 61 хворого, що склали основну групу, яку створено на основі аналізу клініко–лабораторного спостереження за період 2012–2016рр.

Загальний стан госпіталізованих хворих основної групи характеризувався як середнього ступеня важкості і важкий. Реактивну стадію ГП було діагностовано у 23 хворих основної групи (37,9%), токсичну – у 20 (32,8%), і термінальна у 17 (28,8%). Середня оцінка згідно МПП складала у хворих з реактивною стадією - $10,3 \pm 0,54$ балів, токсичною стадією - $22,8 \pm 0,93$ балів і $32,0 \pm 0,89$ відповідно для хворих з термінальною стадією. МПП для всіх хворих основної групи складає $22,1 \pm 0,71$ балів.

У 12 (19,6%) хворих з класами IV та V за ASA основної групи було проведено 5 (8,1%) відкритих РЛ на вимогу, та 12 (19,6%) відеолапароскопічних санацій, з яких 5 були виконані у хворих з термінальною стадією ГП перед відкритою РЛ. У хворих основної групи виконувалось тільки по одній відкритій РЛ, 2 і більше не виконано у жодного хворого, всі хворі які підлягали відеолапароскопічним санаціям (ВЛС) і традиційним РЛ, мали попередньо діагностовано термінальну стадію ГП.

На доопераційному етапі окрім загальноприйнятих методів визначення стадії ГП, в нами запропоновані власні способи визначення стадій ГП:

1) Спосіб імунної діагностики стадій розповсюдженого ГП (Патент на корисну модель № 88713).

2) Для об'єктивної оцінки важкості ГП та ступеня цитопатичної гіпоксії використовували спосіб діагностики стадій ГП (Патент на корисну модель № 105282).

Для оцінки ступеню цитокинового дисбалансу при виникненні імунного дистрес-синдрому на доопераційному етапі та під час післяопераційного періоду нами використовувався

3) Спосіб діагностики стану імунологічної реактивності в хворих з ГП (Патент на корисну модель № 93641), що дозволяє здійснювати аналіз цитокинових порушень і пов'язаних із ними імунологічних змін з їх корекцією призначенням імуномодулюючої терапії.

Так як і в контрольній групі хворих, для оцінки ефективності розроблених методик лікування, нами були застосовані загальноклінічні, лабораторні, інструментальні дослідження, оцінений стан лабораторних маркерів синдрому ендогенної токсемії та цитопатичної гіпоксії, ССЗВ та показники клітинного і гуморального імунітету в залежності від виявленої стадії ГП.

5.1 Оцінка змін імуно-цитокінового-профілю, маркерів ССЗВ та ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з реактивною стадією ГП

Зміни цитокінів та клінічні і лабораторні показники ССЗВ продемонстрували тенденції до прискореної нормалізації, що відображено в додатку В.1.

Застосування оптимізованої схеми лікування із впливом на цитокинову ланку запалення продемонструвало різноманітні напрямки дії. Температурно-гемодинамічні показники в основній групі хворих нормалізувались, починаючи з 3 доби спостереження.

Аналіз отриманих результатів свідчить, що достовірне зниження температури тіла в порівнянні з поступленням відмічалось на 3 добу спостереження – $37,3 \pm 0,04$ ($p < 0,01$), на 5 добу - $36,9 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), а 9 добу і при виписці не відрізнялась від норми $36,6 \pm 0,04$ ($p > 0,05$).

Протягом 1 доби частота PS залишалась підвищеною $96,8 \pm 1,42$ і не відрізнялась від рівня при госпіталізації ($p > 0,05$). З 3 доби відмічалось зниження PS до $88,4 \pm 1,37$ ($p < 0,05$), на 9 добу - $75,4 \pm 0,87$ і з нормалізацією при виписці $72,1 \pm 0,89$ ($p < 0,001$).

Стабілізація гемодинаміки з недостовірним по відношенню до поступлення підвищенням САТ до рівня $121,2 \pm 3,07$ ($p > 0,05$) спостерігалась вже з 1 доби, а на 5 добу показники були стабільними на рівні $128,6 \pm 3,72$ ($p < 0,05$) і не відрізнялись ($p > 0,05$) від норми.

Аналізуючи зміни лабораторних маркерів, виявлено, що кількість лейкоцитів мала тенденцію до збільшення протягом 1 доби до $15,9 \pm 0,43$ ($p < 0,05$), а далі на протязі 5 діб була підвищена, з тенденцією до швидкого зниження і на момент виписки ($6,5 \pm 0,36$, $p > 0,05$) не відрізнялась від донорів.

Визначено тенденцію змін СРП, концентрація якого збільшилась ($p < 0,01$) протягом 1 доби з наступним зниженням, і вже на 5 добу була нижче рівня перед операцією – $21,2 \pm 0,39$ ($p < 0,01$), а на момент виписки залишався вищим від показника групи донорів ($8,5 \pm 0,55$, $p < 0,01$) – $11,2 \pm 0,32$.

Досліджуючи концентрації ТНФ- α , ІЛ-1 у хворих основної групи з реактивною стадією ГП, виявлено наступні зміни. Рівень ІЛ-1 збільшувався до 3 доби, з максимумом $52,4 \pm 1,32$ ($p < 0,001$), а з 5 доби розпочав динамічно знижуватися, і на 9 добу був нижчим за рівень при госпіталізації – $32,8 \pm 0,72$ ($p < 0,05$), досягаючи мінімуму на час виписки – $22,4 \pm 0,46$. ТНФ- α також мав динаміку до зростання на 1 добу, однак в подальшому знижувався і на 9 добу був нижче показника при поступленні - $80,9 \pm 0,88$ ($p < 0,01$), не відрізняючись порівняно з донорами (ТНФ- α $75,1 \pm 9,26$, $p > 0,05$). ІЛ-1 на час виписки достовірно ($p < 0,05$) був нижчий від референтних значень ($26,5 \pm 1,22$).

Спостереження за змінами ІЛ-2 виявили, що при сприятливому перебігу ГП і при стимуляції резервів реактивності спостерігається інтенсивне його зростання від моменту госпіталізації і до 5 доби, коли показник досягав максимуму $14,4 \pm 0,71$ ($p < 0,001$), а з 9 доби і до моменту виписки поступово знижувався, і склав під час виписки – $7,64 \pm 0,41$ ($p < 0,001$), що було вище показників до операції і в порівнянні з донорами ($1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Зміни концентрації ІЛ-2 пов'язані з первинною активацією даного фактора на стадії ініціації імунного дистрес-синдрому та стимуляцією зростання концентрації через введенням ліпосомальної емульсії з імуномодулюючим агентом, і наступним повільним зниженням активності ІЛ-2 при ліквідації ГП і відсутності ГСУ.

Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-4 на тлі використання запропонованих методик збільшувалась протягом 1 доби з максимальним значенням – $15,6 \pm 0,58$, ($p < 0,01$), з 3 доби показник знижувався, сягнувши мінімального значення на час виписки – $7,8 \pm 0,27$, що нижче рівня при госпіталізації ($p < 0,001$) і вище значення групи донорів (ІЛ-4 $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$), що вказувало на швидкий зворотній розвиток ініціальної стадії імунного дистрес-синдрому, напряду пов'язаного з динамікою протизапальних маркерів.

Рівень мультифункціонального ІЛ-6 мав тенденцію до збільшення концентрації протягом 1 доби, зростаючи до $29,3 \pm 1,02$, а з 3 доби показник зменшувався, достовірно ($p < 0,01$) відрізняючись на 5 добу $18,7 \pm 0,92$ від рівня при поступленні. На момент закінчення лікування в основній групі хворих з реактивною стадією ГП концентрація склала $7,4 \pm 0,72$ ($p < 0,01$), що було більше в порівнянні з групою донорів. Застосування цільової направленої імунокорекції дозволило швидко досягати післяопераційного зниження ІЛ-6.

Використання місцевого направленного способу імунокорекції мало вплив на клітинну і гуморальну відповідь організму. Динаміка змін імунного профілю відображена в додатку В.2.

Можливості для стимуляції у хворих з реактивною стадією ГП найвищі, тому що організмом не використані всі адаптаційні механізми і застосування препаратів впливаючих на клітинну та гуморальну відповідь найкраще відображається в динаміці показників клітинного і гуморального імунітету при гнійно-запальних захворюваннях черевної порожнини.

Вивчення субпопуляцій лімфоцитів у хворих з реактивною стадією ГП показало такі закономірності. Виявлено, що CD3 знижувались ($41,8 \pm 0,87$, $p < 0,001$) в 1 добу, з 3 доби значення зростало і вже на 5 добу не відрізнялось $48,4 \pm 0,92$ ($p > 0,05$) від вихідного рівня, на час виписки кількість CD3 була більше даних при госпіталізації – $57,6 \pm 0,79$ ($p < 0,001$), не відрізняючись від донорів. Це свідчило про інтенсивний вплив оптимізованої терапії на клітинний імунітет.

Досліджуючи динаміку CD8 та CD4, виявлено, що їх кількість на 1 добу відносно рівня при госпіталізації знижувалась для CD4 та CD8 ($p < 0,01$), з 3 доби спостерігалось їх зростання, рівень CD4 на 5 добу склав $36,2 \pm 0,82$, а CD8 $23,1 \pm 0,42$, що не відрізнялось від значення при поступленні, а CD4 був вищим ($p < 0,001$) за нього. Вже на 5-ту добу і до виписки продовжилось зростання CD4, і рівень цієї популяції лімфоцитів не відрізнявся від донорів ($36,7 \pm 0,92$, $p < 0,01$). Рівень супресорного пулу лімфоцитів з 5 доби мав різнонаправлену динаміку і достовірно ($p > 0,05$) не змінювався, на час виписки не відрізняючись від групи донорів та значення при госпіталізації ($22,7 \pm 0,37$, $p > 0,05$).

Таким чином, спостерігалася різноспрямована динаміка Т-хелперів та Т-супресорів з 5 доби післяопераційного періоду. Якщо кількість CD4 зростала, то CD8 в відносних значеннях була відносно стабільна, що й показав ІРІ. Протягом 1 доби він знижувався, а з 3 доби перевищив показник при поступленні – $1,43 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), а з 5 доби стабільно збільшується, з максимальним рівнем на 9 добу ($1,66 \pm 0,08$). Під час виписки хворих із стаціонару складав $1,64 \pm 0,037$, дане значення ІРІ не різнилося від групи

донорів ($1,51 \pm 0,08$, $p > 0,05$). Визначена динаміка прогресивного зростання ІРІ вказувала на позитивний ефект запропонованої схеми лікування.

Динаміка CD19 продемонструвала збільшення в 1 добу до $25,5 \pm 0,59$ ($p < 0,01$) порівняно з показником при поступленні ($22,3 \pm 0,5$), з послідуєчим зниженням з 3 доби, вже на 9 добу був нижче рівня при поступленні – $20,3 \pm 0,49$ ($p < 0,05$), та не відрізнявся від значень донорів ($20,6 \pm 0,8$, $p > 0,05$), що вказувало повну стабілізацію функції продукуючої ланки гуморального імунітету на тлі використання цільової імунокорекції.

Досліджуючи зміни CD16, виявлено недостовірне зростання протягом 1 доби, із зниженням нижче вихідного рівня на 5 добу – $18,2 \pm 0,35$ ($p < 0,01$) та подальшим продовженням зниження під час усього післяопераційного періоду, мінімуму маркер досягнув на час завершення госпіталізації – $15,8 \pm 0,31$, що було нижче ($p < 0,001$) показника при госпіталізації, і не відрізнялось від донорів ($15,6 \pm 0,6$, $p > 0,05$), довівши вплив імуномодулятора на ефекторну ланку імунної відповіді із покращенням її функції.

Аналізуючи зміни CD25, констатовано, як і в попередньо визначених популяціях лімфоцитів, їх кількість у хворих з реактивною стадією зростала на 1 і 3 добу, сягаючи максимуму – $46,8 \pm 0,52$ ($p < 0,001$), що було більше значень при госпіталізації, та поступово зменшувалась з 5 доби. На 9 добу маркер не відрізнявся від вихідного ($p > 0,05$), а на час виписки досягнув мінімуму $40,8 \pm 0,35$ ($p < 0,05$), що було вище в порівнянні з донорами ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,01$). Ці зміни відображали можливість створення пулу активних ініційованих лімфоцитів через вплив цільового імуномодельючого засобу, і таким чином, це убезпечувало від подальшого прогресування інфекційного фактору в черевній порожнині.

Вивчаючи вплив оптимізованого лікування на пул CD95, виявлено, що його значення мало різнонаправлену динаміку, починаючи із збільшення протягом 1 доби – $7,67 \pm 0,04$, та зниженням, починаючи з 3 доби. На 9 добу маркер був нижчим від рівня при госпіталізації – $6,88 \pm 0,04$ ($p < 0,001$), на час завершення лікування ($6,57 \pm 0,04$) залишався вищим порівняно з групою

донорів ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$).

Досліджуючи рівні маркерів гуморальної відповіді, встановлено, що в основній групі з реактивною стадією ГП, концентрація IgA вже, починаючи з моменту поступлення, була нижчою ($1,9 \pm 0,13$, $p < 0,05$), в порівнянні з групою донорів ($2,3 \pm 0,12$), із продовженням зниження протягом 1 доби до $1,67 \pm 0,08$. Але починаючи з 3 доби IgA почав інтенсивно зростати, досягнувши вихідного рівня – $1,87 \pm 0,09$ ($p > 0,05$), а на 9 добу досягнув значень групи донорів. На момент виписки із стаціонару показники не відрізнялись від групи донорів – $2,5 \pm 0,17$ ($p > 0,05$). Зміни IgA характеризували стан інтенсивного відновлення регіонарного імунітету, що, в свою чергу, знижувало ризик виникнення ГСУ.

Аналізуючи зміни IgM, виявлено, що відбулось його збільшення на 1 добу, а далі прогресивно зменшувався, і на 9 добу був нижче показника при госпіталізації – $1,74 \pm 0,14$ ($p < 0,05$). На час виписки рівень IgM не відрізнявся від значень донорів – $1,51 \pm 0,21$ ($1,6 \pm 0,15$, $p > 0,05$), вказуючи на швидке припинення запалення в черевній порожнині.

Подібна тенденція була відзначена і при аналізі IgG. Протягом спостереження виявлено недостовірне зростання IgG у хворих після 1 доби ($18,6 \pm 0,27$, $p > 0,05$), в подальшому визначалось прогресивне його зниження, вже на 3 добу був нижчим за рівень при госпіталізації – $15,3 \pm 0,25$ ($p < 0,05$). Під час виписки досягнув мінімуму ($8,8 \pm 0,24$, $p < 0,001$), і не відрізнявся від групи донорів ($9,2 \pm 0,24$).

Виявлена тенденція змін IgM, IgG вказувала на активну і адекватну гуморальну відповідь при реактивній стадії ГП в основній групі з наступною швидкою реактивацією факторів захисту.

Динаміка змін маркерів ендотоксикозу у 23 хворих основної групи з реактивною стадією ГП відображено в додатку В.3.

Аналізуючи динаміку змін маркерів цитопатичної гіпоксії СОHb і MtHb, можна було прослідкувати швидке лінійне їх зниження при стиханні явищ запального процесу в черевній порожнині, рівень СОHb при поступленні був більше ніж вдвічі вищий за норму ($4,79 \pm 0,025$, $p < 0,001$), рівень MtHb – втричі вищим за норму ($7,72 \pm 0,03$, $p < 0,001$), на тлі використання оптимізованого лікування вони мали тенденцію до динамічного зниження, вже на 3 добу достовірно ($p < 0,001$), відрізняючись від рівня при поступленні, а на 9 добу ($1,93 \pm 0,05$, $2,1 \pm 0,04$) і на час виписки не відрізнялись від норми, що показало швидку корекцію рівня цитопатичної гіпоксії при використанні запропонованої методики.

При дослідженні рівня ендотоксикозу визначені наступні зміни. Вивчення рівня Eг і Hb у хворих основної групи показало зниження кількості Eг і Hb протягом 1 доби, після якої на 3 добу настало підвищення Hb і продовжилось зниження кількості Eг до $3,76 \pm 0,031$ ($p < 0,01$). З 5 доби обидва показника прогресивно зростали і перед випискою кількість Eг складала $4,18 \pm 0,056$, що було нижче ($p < 0,01$) від донорів, а Hb $139,2 \pm 2,25$, що не відрізнялось від них. ШЗЕ зростала протягом перших 3 діб, з тенденцією до зниження з 5 доби, на 9 добу відмічено достовірне ($p < 0,05$) її зниження – $30,4 \pm 0,51$, а на момент виписки – $26,8 \pm 0,47$ ($p < 0,001$).

Біохімічні показники крові змінювались нерівномірно. Так, загальний білок крові знижувався до 3 доби спостереження і складав $60,1 \pm 0,63$ ($p < 0,01$), а на момент виписки перевищив рівень при госпіталізації - $69,12 \pm 0,78$ ($p < 0,05$), і був нижче ($p < 0,01$) за групу донорів. Сечовина та креатинін мали тенденцію збільшення в 1 добу ($13,3 \pm 0,32$, $138,8 \pm 2,24$, $p < 0,001$), а з 3 доби прогресивно зменшувались, зниження ($p < 0,05$) креатиніну ($111,7 \pm 1,89$) відмічено на 5 добу, а сечовини ($7,2 \pm 0,025$, $p < 0,05$) на 9 добу. Так, перед випискою, сечовина складала $5,4 \pm 0,27$, що не відрізнялось від донорів, а креатинін - $95,6 \pm 1,84$ був вище групи донорів ($p < 0,01$).

Про швидке зменшення ендогенної інтоксикації свідчила динаміка показників ЛПІ та МСМ. Аналіз змін ЛПІ встановив, що при перебігу

реактивної стадії ГП в основній групі спостерігається підвищення цього показника до $5,37 \pm 0,16$ при поступленні, що в 5 разів перевищувало нормативні показники із достовірним зростанням протягом 1-ої післяопераційної доби ($p < 0,01$). При застосуванні оптимізованого лікування виявлена чітка тенденція до швидкого зниження ЛШ з 3 доби спостереження, зниження продовжувалось і на 9 добу. Перед випискою ЛШ складав $1,21 \pm 0,17$., що відрізнялось від показника при госпіталізації ($p < 0,001$), і не відрізнялось від норми.

Вивчення динаміки змін рівня МСМ показало інтенсивне зниження ендотоксикозу у хворих основної групи з реактивною стадією ГП. Значення показника МСМ при поступленні перевищувало норму на 61% і складало $0,310 \pm 0,003$. Після оперативного втручання рівень МСМ збільшився від показника при поступленні ($p < 0,01$), тенденція до швидкого зниження МСМ спостерігалась, починаючи з 3 доби, вже на 5 добу концентрація МСМ становила $0,257 \pm 0,003$, що було нижче ($p < 0,001$) від даних при госпіталізації. Перед випискою рівень МСМ складав $0,195 \pm 0,003$ і не відрізнявся від нормального ($p > 0,05$).

Оцінка змін імунно-цитокінового профілю, маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у 23 хворих основної групи з реактивною стадією ГП на тлі використання оптимізованої схеми лікування виявило, що для даної стадії ГП відмічені задовільні результати: ГСУ були відсутні, відбулась повна стабілізація клінічного стану хворих ($t^\circ\text{C}$, PS, САТ на момент завершення госпіталізації не відрізнялись від донорів – $36,6 \pm 0,04$, $72,9 \pm 0,79$, $128,5 \pm 3,69$), оцінка маркерів ендотоксикозу (Ег, Нв, сечовина, ЛШ, МСМ, окрім ШЗЕ, загального білку та креатиніну, які наближались до групи донорів) показала їх повну стабілізацію ($4,18 \pm 0,056$, $139,2 \pm 2,25$, $5,4 \pm 0,27$, $1,21 \pm 0,10$, $0,195 \pm 0,003$), рівень маркерів цитопатичної гіпоксії (СОНв, МтНв) з 5 доби досяг норми ($2,25 \pm 0,04$, $2,7 \pm 0,03$), показники цитокінового профілю мали тенденцію до швидкого відновлення (прогресивне зниження з 3 доби після операції ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ТНФ- α , та створення високих концентрацій ІЛ-2 на 5 добу),

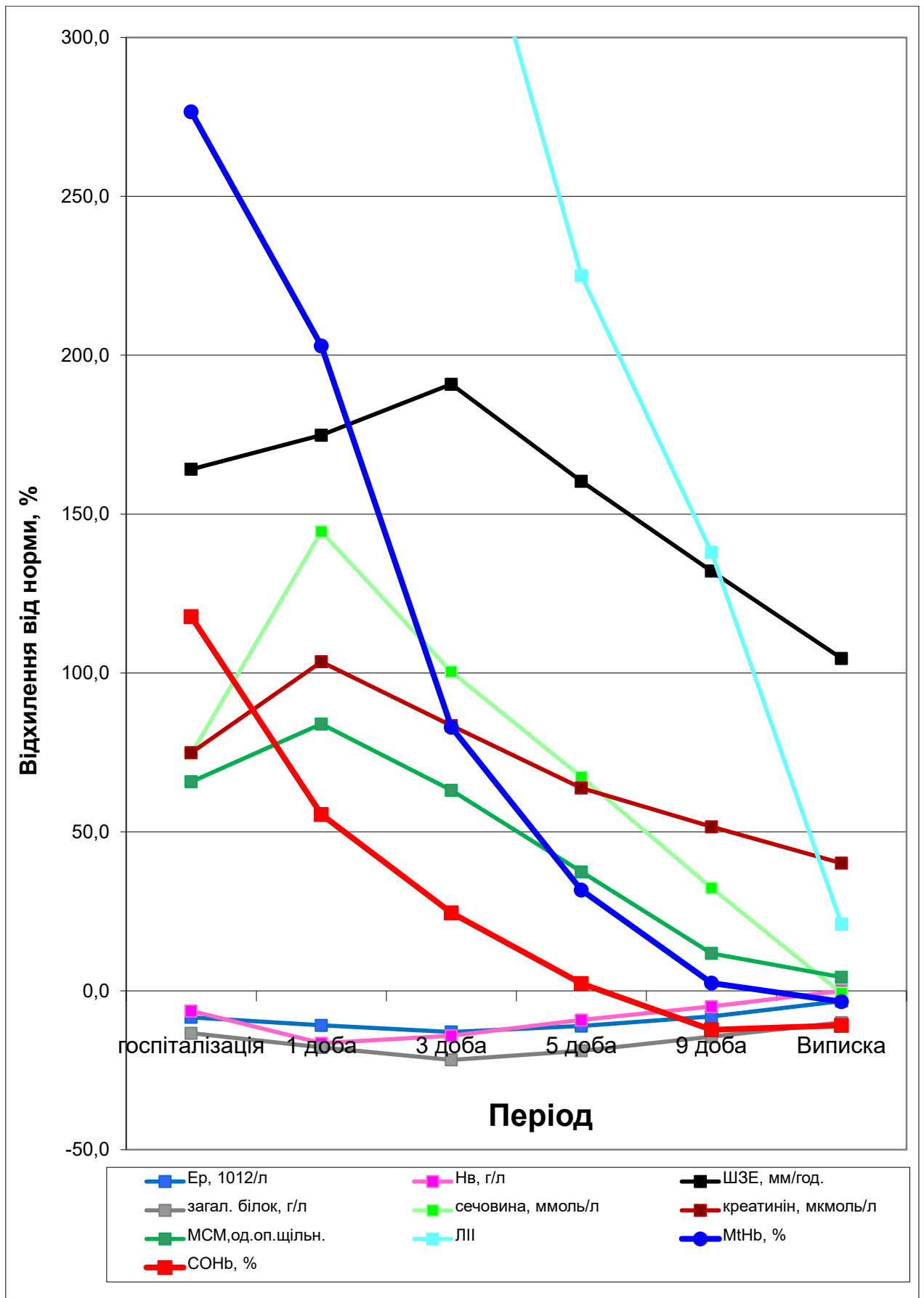


Рис. 5.1 Динаміка показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з реактивною стадією ГП, n=23

показники імунного профілю (CD3- $57,6\pm 0,76$, CD4 – $37,6\pm 1,02$, ІРІ – $1,64\pm 0,05$, CD19 – $20,7\pm 0,72$, CD16 $\pm 15,8\pm 0,31$, ІgА – $2,5\pm 0,17$, ІgG– $8,8\pm 0,24$, ІgМ - $1,57\pm 0,24$) досягли норми на час завершення лікування хворих. В післяопераційному періоді не відмічено наявних ознак переходу ініціальної стадії імунного дистрес-синдрому в стадію імунодефекту, яка характеризується високим ризиком появи ГСУ.

5.2 Оцінка змін імуно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з токсичною стадією ГП.

ССЗВ у хворих з токсичною стадією ГП мав більшу вираженість проявів в передопераційному періоді і на післяопераційному етапі в порівнянні з попередньою стадією ГП. Застосування оптимізованої періопераційної терапії, прискорювало стабілізацію цитокінового профілю та маркерів ССЗВ.

Результати змін цитокінового профілю та маркерів ССЗВ відображені в додатку В.4.

У хворих основної групи з токсичною стадією ГП показники змінювались різноспрямовано. Протягом 1 доби PS, САТ, $t^{\circ}\text{C}$ мали негативні тенденції, а з 3 доби був відмічений початок стабілізації показників. Визначення $t^{\circ}\text{C}$ показало, що зниження її в порівнянні з поступленням відмічалось на 3 добу спостереження – $37,5\pm 0,05$ ($p<0,01$), на 9 добу - $36,6\pm 0,05$ ($p<0,001$), і при виписці не відрізнялась від нормальної $36,6\pm 0,04$ ($p>0,05$).

PS на 3 добу недостовірно зменшився від рівня при госпіталізації ($p<0,05$). На 5 післяопераційну добу відмічалось зниження PS до $84,5\pm 2,17$ ($p<0,001$), на 9 добу - $75,7\pm 1,89$, а при виписці не відрізнялась від донорів $71,4\pm 1,92$ ($p>0,05$).

Значення САТ вже з моменту поступлення показало стан декомпенсації інотропної функції серця на тлі масивного викиду вазодилатуючих факторів і подальше зниження продовжувалось протягом 1 доби до рівня $95,2 \pm 1,98$ ($p < 0,01$), з 3 доби САТ почав стабілізуватись і на 5 добу $-118,7 \pm 2,55$ був вище показника при госпіталізації ($p < 0,01$), і на час виписки $128,4 \pm 2,25$ не відрізнявся ($p > 0,05$) від норми.

Аналіз змін лабораторних маркерів ССЗВ у хворих основної групи показав наступні тенденції. Кількість лейкоцитів протягом 1 доби недостовірно зросла до $17,9 \pm 0,3$ ($p > 0,05$), а далі знижувалась, і на 3 добу була нижче рівня при госпіталізації – $15,3 \pm 0,21$ ($p < 0,05$). На час виписки кількість лейкоцитів ($p > 0,05$) не відрізнялась від донорів $7,1 \pm 0,25$.

Динаміка білкового гострофазного фактору СРП показала збільшення його концентрації ($p < 0,01$) протягом 1 доби до $35,3 \pm 0,46$, з наступним зниженням на 3 добу відносно вихідного рівня – $28,4 \pm 0,47$ ($p < 0,01$), і на момент завершення лікування залишався вищим від донорів ($8,5 \pm 0,55$, $p < 0,001$) – $14,2 \pm 0,27$.

Оцінюючи динаміку змін рівнів прозапальних цитокінів ТНФ- α , ІЛ-1 у хворих основної групи з токсичною стадією ГП, знайдено наступні закономірності.

Рівень ІЛ-1 збільшувався в післяопераційному періоді протягом 3 діб, з максимальною концентрацією $92,7 \pm 1,02$ ($p < 0,001$), а з 5 доби почав знижуватись, і на 9 добу був нижче рівня перед операцією – $63,7 \pm 0,53$, ($p < 0,001$). Мінімум досягнутий на час виписки – $44,5 \pm 0,30$, що залишалось вище показників донорів ($26,5 \pm 1,22$, $p < 0,001$).

Концентрація ТНФ- α також мала тенденцію до зростання на 1 добу, однак в подальшому знижувалась і на 5 добу була нижче рівня при поступленні - $118,9 \pm 2,74$ ($p < 0,001$), на час виписки не відрізняючись ($84,8 \pm 2,59$) від донорів (ТНФ- α $75,1 \pm 9,26$, $p > 0,05$). Динаміка змін прозапальних цитокінів (нетривалі і неінтенсивні підйоми концентрацій одразу після операції, та швидке зниження з 5 доби) показала ефективність

обраних лікувальних методик.

Вивчаючи зміни концентрацій ІЛ-2, виявлено, що при токсичній стадії ГП на тлі застосування оптимізованої цільової імунокорекції мало місце зниження концентрації на 1 добу до $5,52 \pm 0,21$ ($p < 0,001$), з наступним експоненційним зростанням на 3-5 добу, на 5 добу рівень ІЛ-2 сягнув свого максимуму – $13,8 \pm 0,52$, що було більше вихідних значень ($p < 0,001$). Далі, при відсутності ускладнень знижувався і на час виписки не відрізнявся від рівня при поступленні – $8,5 \pm 0,51$ ($p > 0,05$), перевищуючи донорський ($1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Динаміка ІЛ-2 показала інтенсивний вплив цільової імуномодуючої терапії на його концентрацію, створюючи пікові значення на 5 добу, що корелювало з змінами клітинної ланки імунітету і дозволяло шляхом активації клітинних факторів запобігти розвитку ГСУ в черевній порожнині.

Аналізуючи зміни протизапального цитокіну ІЛ-4, визначено, що його концентрація протягом 1 доби мала тенденцію до зростання з максимумом – $44,5 \pm 0,86$ ($p < 0,05$), з 3 доби ІЛ-4 зменшувався, сягнувши мінімального значення на час виписки – $23,9 \pm 0,34$, що було нижче ($p < 0,001$) рівня при поступленні і вище значення групи порівняння (ІЛ-4 $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$). Зміни концентрацій ІЛ-4 в ранньому післяопераційному періоді, на тлі застосування локальної імуностимулюючої терапії, були більш характерні для перебігу стадії ініціації імунного дистрес-синдрому, яка характерна для реактивної стадії ГП, і це вказувало на збереження захисних можливостей організму і відсутність ознак переходу в стадію імунодефекту.

При дослідженні, в основній групі, мультифункціональний прозапальний ІЛ-6 мав тенденцію до збільшення його концентрації протягом 1 доби до $37,9 \pm 0,89$ ($p < 0,001$), а з 3 доби зменшувався, відрізняючись на 5 добу $28,3 \pm 0,69$ ($p < 0,01$) від рівня при поступленні. На час виписки в основній групі хворих концентрація складала $23,9 \pm 0,52$ ($p < 0,001$), що було більше в порівнянні з нормою ($4,2 \pm 0,72$). Рівень ІЛ-6 мав тенденцію до динамічного зменшення з 3 доби, що відображало неускладнений перебіг ГП.

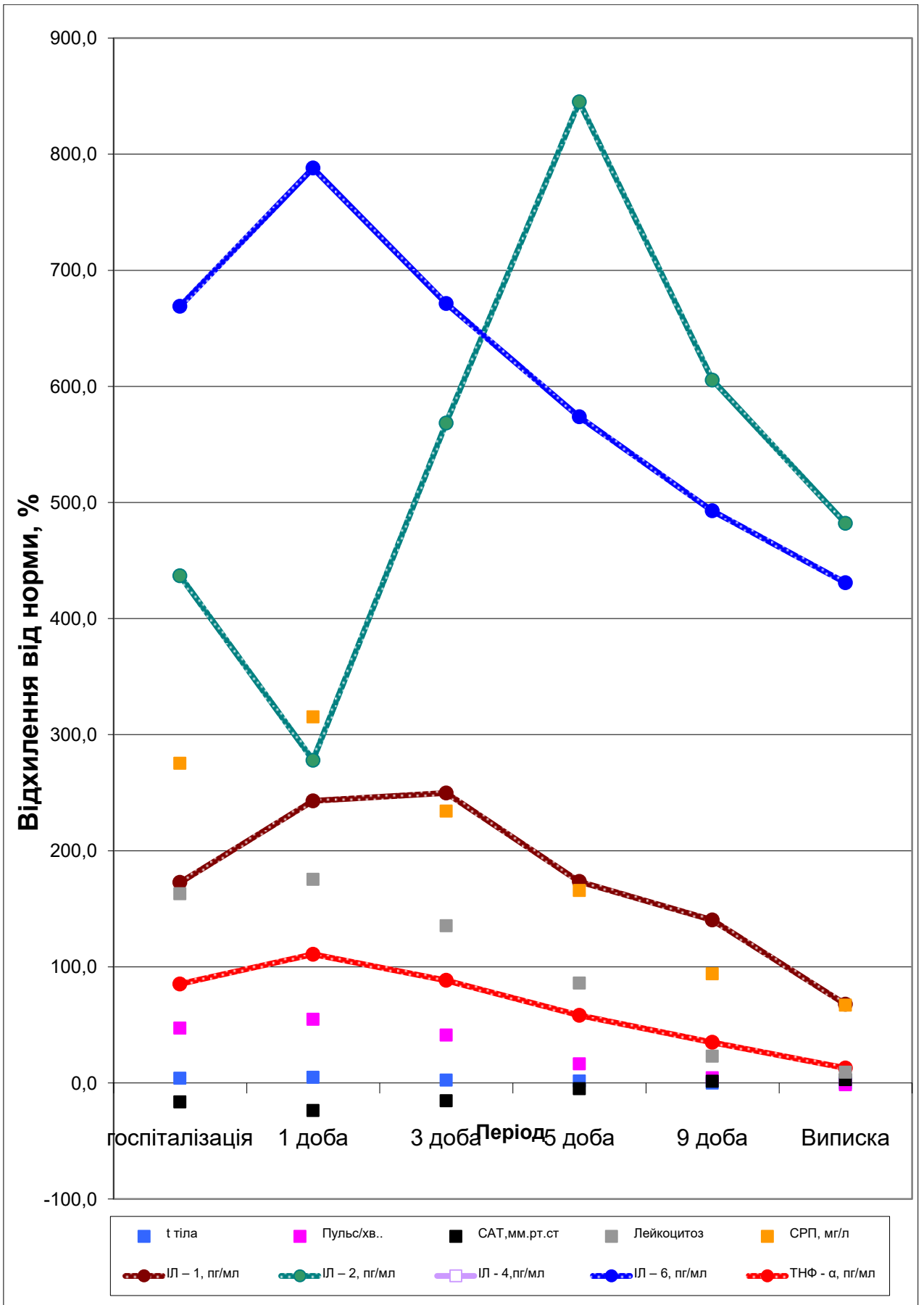


Рис. 5.2. Динаміка цитокінового профілю у хворих основної групи з токсичною стадією ГП.

Вплив цільової локальної імуномодулюючої терапії на динаміку змін клітинного і гуморального імунітету на тлі токсичної стадії ГП відображено в додатку В.5, при оцінці показників слід враховувати, що застосування імунокоригуючих засобів повинно бути направлено на максимальну підтримку діючих механізмів захисту, для попередження їх виснаження, але необхідно передбачати можливість надмірної стимуляції з виникненням послідуєчого імунодефіциту. Дослідження лімфоцитів показало наступні їх зміни. Оцінюючи субпопуляції лімфоцитів у хворих основної групи з токсичною стадією ГП, виявлено, що CD3 мали тенденцію до зниження в перші 3 післяопераційні доби, з максимальним зниженням на 3 добу – $35,7 \pm 0,59$, $p < 0,001$, з 5 доби значення показника швидко зростало і на час виписки кількість CD3 була вищою ($49,5 \pm 0,53$, $p < 0,001$) показника при госпіталізації, але залишаючись нижче відносно значень донорів ($p < 0,001$).

На нашу думку, це свідчило про розвиток імунного паралічу як наслідку операційної травми та явищ ГП. Дані зміни демонструють значну активацію клітинних факторів імунітету, починаючи з 5 доби, з послідуєчою тенденцією швидкого їх відновленням до нормального рівня.

Досліджуючи популяції CD8 та CD4, встановлено, що їх кількість в перші 3 доби відносно показників при поступленні знижувалась, з мінімальними значеннями для CD4 $23,1 \pm 0,51$ і для CD8 $21,2 \pm 0,17$ ($p < 0,001$). З 5 доби спостерігалось зростання обох показників, рівень CD4 на 9 добу склав $29,3 \pm 0,51$, що достовірно ($p < 0,001$) було більше показника при поступленні, а CD8 $22,2 \pm 0,25$ ($p < 0,01$) залишаючись менше рівня при госпіталізації. Перед випискою продовжилась стабілізація показника CD4, і на момент виписки рівень цієї популяції склав $34,3 \pm 0,61$ ($p < 0,001$) і був вищий показника при поступленні, залишаючись нижче рівня донорів ($36,7 \pm 0,92$, $p < 0,05$). Рівень супресорного пулу лімфоцитів ($23,7 \pm 0,41$, $p > 0,05$), на час виписки не відрізнявся від групи донорів та значення при госпіталізації ($23,5 \pm 0,25$).

Динаміка ІРІ показала, що кількість CD4 помірно зменшувалась на тлі застосування імунокорегуючих засобів протягом перших 3 діб, а потім швидко зростала, а кількість CD8 в відносних значеннях була більш стабільна, повільно зменшуючись, з 5 доби практично залишаючись сталою величиною, що й знайшло своє відображення в показнику ІРІ. На 1 добу показник продемонстрував незначне зниження до $1,06 \pm 0,02$ ($p > 0,05$), з 3 доби розпочалось його зростання і на 5 добу – $1,24 \pm 0,03$ ($p < 0,01$) він перевищив вихідний рівень при госпіталізації, в подальшому, стрімко збільшуючись, з максимальним рівнем під час виписки хворих із стаціонару – $1,45 \pm 0,04$, дане значення ІРІ не відрізнялось від донорів ($1,51 \pm 0,08, p > 0,05$). Визначена динаміка із початковим падінням і послідуєчим швидким зростанням ІРІ вказувала на появу компенсаторних механізмів і короткочасність перебігу вторинного імунодефіциту, з швидкою регресією під час одужання хворого.

Досліджуючи зміни CD19, виявлено збільшення їх кількості в 1 добу в порівнянні з госпіталізацією ($29,2 \pm 0,50$, $p < 0,01$) з наступним прогресивним зниженням з 3 доби, коли показник був нижче ініціального рівня, і до виписки хворих, коли показник був нижче вихідного рівня – $21,9 \pm 0,57$ ($p < 0,001$), та був вищий за групу донорів ($20,6 \pm 0,8$, $p < 0,001$). Ці зміни свідчили про швидку і ефективну гуморальну відповідь під час раннього післяопераційного періоду, з поступовим зниженням кількості клітин при позитивному перебігу перитоніту.

Аналізуючи зміни кількості НК-клітин, виявлено збільшення їх протягом 1 доби до $23,9 \pm 0,27$ ($p < 0,001$), з поверненням до вихідних значень на 3 добу – $21,7 \pm 0,31$ ($p > 0,05$), та подальшим повільним зниженням, мінімуму показник досягнув на час завершення лікування – $16,5 \pm 0,51$, що було нижче ($p < 0,001$) рівня при поступленні, і не відрізнялось порівняно з донорами ($15,6 \pm 0,6$, $p > 0,05$), що характеризувало високу активність клітинної ланки імунітету після операції внаслідок її стимуляції, із наступною нормалізацією показника при ліквідації джерела ГП.

Аналізуючи зміни лімфоцитів з рецептором до ІЛ-2, виявлено подібність їх змін до динаміки ІЛ-2, їх кількість у хворих основної групи з токсичною стадією ГП падала на 1 добу з мінімумом – $32,1 \pm 0,44$ ($p < 0,001$), що було менше значень при госпіталізації, та інтенсивно збільшувались, починаючи з 3 доби. На 5 добу досягаючи максимуму ($44,5 \pm 0,69$, $p < 0,001$), з наступним зниженням показника, на час виписки показник склав $37,4 \pm 0,49$, що було вище, порівнюючи з групою донорів ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Дані зміни відображали короткочасність стану початкового імунодефіциту з прогресивним збільшенням імунної відповіді при стимуляції циклофероном та ліпіном, і вони співпадали з динамікою ІЛ-2.

Оцінюючи динаміку маркеру CD95, виявлено, що його значення, починаючи з 1 доби збільшувалось – $8,32 \pm 0,03$, із послідувачим прогресивним зниженням з 3 доби. Вже на 5 добу показник був нижчий рівня при госпіталізації – $7,62 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), на час виписки хворих ($7,19 \pm 0,03$) залишався вищим порівняно з донорами ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$). Цей маркер відображав зменшення запального процесу в черевній порожнині, і є досить надійним маркером перебігу післяопераційного періоду.

Аналізуючи зміни концентрацій Ig, виявлено тенденції змін цих показників у хворих основної групи з токсичною стадією ГП. Динаміка концентрації IgA, показала, що вже, починаючи з моменту поступлення ($1,38 \pm 0,07$, $p < 0,001$), відмічено зменшення його кількості порівняно з групою донорів ($2,3 \pm 0,12$), із продовженням падіння концентрації протягом 1 доби після операції досягаючи мінімуму – $1,19 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). Починаючи з 3 доби, показник мав тенденцію до зростання, і на 5 добу перевищив вихідний рівень $-1,75 \pm 0,09$ ($p < 0,01$). На момент виписки із стаціонару значення становило – $2,21 \pm 0,10$ ($p > 0,05$), не відрізняючись від групи донорів. Зміни IgA показали початкові прояви місцевого імунодефіциту із стрімкою їх ліквідацією і поверненням показника до нормальних значень.

Вивчаючи динаміку концентрацій IgM, виявлено, що мало місце зростання концентрації у основної групи з токсичною стадією ГП протягом 1

доби до $4,17 \pm 0,15$ ($p < 0,05$) та зниженням концентрацій на тлі ліквідації джерела та неускладненому перебігу ГП. На 5-у добу, показник був нижчим ($p < 0,01$), в порівнянні з рівнем при госпіталізації. На момент виписки рівень ($1,84 \pm 0,21$) не відрізнявся від значення донорів ($1,6 \pm 0,15$, $p > 0,05$).

Аналізуючи зміни IgG встановлено, що зростання IgG у хворих відмічено протягом 1 доби ($22,3 \pm 0,45$, $p < 0,01$), а з 3 доби визначалось зниження показника, який на 5 добу був нижчим за рівень при госпіталізації – $17,4 \pm 0,45$ ($p < 0,001$). На момент виписки, досягаючи максимального зниження концентрації ($14,1 \pm 0,51$, $p < 0,001$), однак, залишався вище донорів ($9,2 \pm 0,24$, $p < 0,001$). Виявлені зміни IgM, IgG вказували на достатню ефективну гуморальну відповідь на інфекційний збудник в перші 3 післяопераційні доби з наступною реактивацією факторів захисту після ліквідації джерела ГП.

Зміни маркерів ендотоксикозу у 20 хворих основної групи з попередньо діагностованою токсичною стадією ГП продемонстровано в таблиці 5.6.

Аналізуючи зміни маркерів цитопатичної гіпоксії СОНб і МтНб встановлено, що СОНб при поступленні був вищий за показники донорів ($5,65 \pm 0,05$, $p < 0,001$), а рівень МтНб – в 6 разів вищим за норму ($12,78 \pm 0,12$, $p < 0,001$). Після оперативного втручання відмічалось стрімке зниження показників, так рівень МтНб вже на 1 добу знизився на 43%, а СОНб на 29% , відбулась швидка стабілізація внутрішньоклітинного метаболізму, вже на 9 добу ($2,1 \pm 0,07$, $1,76 \pm 0,07$) і на час завершення госпіталізації показники, не відрізнялись ($p > 0,05$) від показників донорів МтНб – $2,10 \pm 0,07$, а рівень СОНб – $1,76 \pm 0,06$.

Наростання ендотоксикозу є характерною ознакою зростання важкості ГП і боротьба з ним є одним з пріоритетних напрямків патогенетично обгрунтованої терапії в після операції. Використання оптимізованого лікування дозволило пришвидшити і стабілізувати процес детоксикації організму при токсичній стадії ГП.

При обстеженні показників, що відображали стан кісткового мозку, відмічалось недостовірне зниження кількості Ер ($p > 0,05$) (див. додаток В.6) і

достовірне рівня Hb ($p < 0,01$) на 1 добу з мінімальними значеннями - $3,67 \pm 0,041$, $112,4 \pm 0,85$, після чого, з 3 доби розпочалось зростання показників. Вже на 5 добу Hb перевищив рівень перед операцією - $128,7 \pm 0,91$ ($p < 0,05$), а Eг незначно зріс ($3,84 \pm 0,05$). Перед випискою кількість Eг складала $3,97 \pm 0,05$, а Hb $138,5 \pm 1,02$, що було нижче для рівня Eг ($p < 0,01$), і не відрізнялось для Hb від показників донорів, і було вище ($p < 0,01$) рівня госпіталізації. Дослідження змін ШЗЕ показало тенденцію до зниження з 3 доби, але зниження ($p < 0,001$) показника порівняно з величиною при поступленні відмічено на 5 добу - $39,7 \pm 0,65$. На час виписки показник залишався вищим ($31,7 \pm 0,52$, $p < 0,001$) за групу донорів ($13,1 \pm 0,74$).

Дисфункція нирок і печінки погіршувалась протягом 1 доби з послідуною прогресивною стабілізацією, що відображалось в рівнях загального білку, сечовини і креатиніну. Загальний білок крові знижувався в 1 добу спостереження і склав $54,4 \pm 0,38$ ($p < 0,001$), з 3 доби почав збільшуватись і на 9 добу був вищим за вихідну концентрацію - $62,3 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), але на момент виписки залишався нижчим ($p < 0,01$) за донорів - $66,1 \pm 0,51$. Сечовина та креатинін збільшувались в 1 добу ($16,2 \pm 0,6$, $171,5 \pm 1,92$, $p < 0,001$), але з 3 доби інтенсивно зменшувались, зниження ($p < 0,01$) цих показників порівняно з вихідним рівнем відмічено вже на 5 добу - $12,1 \pm 0,37$, $131,9 \pm 1,72$. На момент виписки, показник сечовини складав $6,3 \pm 0,26$, а креатиніну - $111,2 \pm 1,37$, що відрізнялось від групи порівняння ($p < 0,05$).

Падіння рівня ендотоксикозу оцінювалось через зміни показників ЛШ та МСМ. Аналіз динаміки ЛШ показав, що при токсичній стадії ГП спостерігається підвищення цього показника до $7,14 \pm 0,087$ при поступленні, що в 7 разів перевищувало нормативні показники із зростанням протягом 1 доби ($p < 0,01$). Після застосування оптимізованої терапії було помічено тенденцію до швидкого зниження ЛШ з 3 доби, коли він був нижчим рівня при поступленні - $5,94 \pm 0,39$ ($p < 0,001$). Перед випискою ЛШ складав $1,45 \pm 0,15$, що відрізнялось від вихідного рівня ($p < 0,001$), і вище групи донорів ($1,0 \pm 0,1$, $p < 0,05$).

Оцінка показника МСМ підтверджувала виражений ступінь ендотоксикозу

у хворих з токсичною стадією ГП. Значення МСМ при поступленні складало $0,376 \pm 0,001$. В 1 добу рівень МСМ збільшився до $0,392 \pm 0,002$, ($p < 0,01$), на 3 добу показник знизився ($p < 0,01$) і був меншим за вихідні рівні – $0,342 \pm 0,003$. Тенденція до прогресивного зниження зберігалась, на 9 добу він склав $0,239 \pm 0,003$, що було нижче ($p < 0,001$) від даних при госпіталізації. Перед завершенням стаціонарного лікування рівень МСМ складав $0,205 \pm 0,002$ і знизився на 54,5% відносно значення при госпіталізації (рис. 5.3).

Інтенсивність змін імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, цитопатичної гіпоксії та ендотоксикозу у 20 хворих основної групи з токсичною стадією ГП після застосування оптимізованої схеми лікування ГП виявило її високу ефективність.

Результати застосування були задовільними: хворим з токсичною стадією не виконано жодної РЛ з приводу ГСУ, у всіх хворих досягнуто стабілізації температурно-гемодинамічних показників (з 9 доби після операції), досягнуто значне зниження ендотоксикозу (Ег, Нб, рівень загального білку зросли на 6,1%, 10,8%, 9,6% відповідно, знизилась рівні сечовини в 2 рази, креатиніну на 27,2%, МСМ в 1,8 раз, ЛП в 5,2 рази), маркери цитопатичної гіпоксії досягли значень донорів на 9 післяопераційну добу. Показники цитокінового профілю (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ- α) починали стабілізуватись з 3 післяопераційну добу. Рівень ІЛ - 4 не мав тенденції до зниження одразу після операції, доказуючи відсутність переходу стадії імунної ініціації в стадію імунного дефекту. Концентрація ІЛ-2 досягала максимуму на 5 добу після операції ($13,8 \pm 0,52$), демонструючи високий рівень реактивності організму. Зростали значення показників імунного профілю (CD3- на 13%, CD4 – 29,9%, ІРІ – 30,6%, CD25 – 21,9%, ІgА – 60,1%), зменшувались рівні CD19 – на 27,3%, CD16 – 27,8%, CD95 – 10,5%, ІgG – 43,9%, ІgМ – в 1,9 раз. Прояви вторинного імунодефіциту були короткочасними і швидко ліквідовувались після застосування цільової локальної імуностимуляції в поєднанні з покращеною методикою дренування черевної порожнини

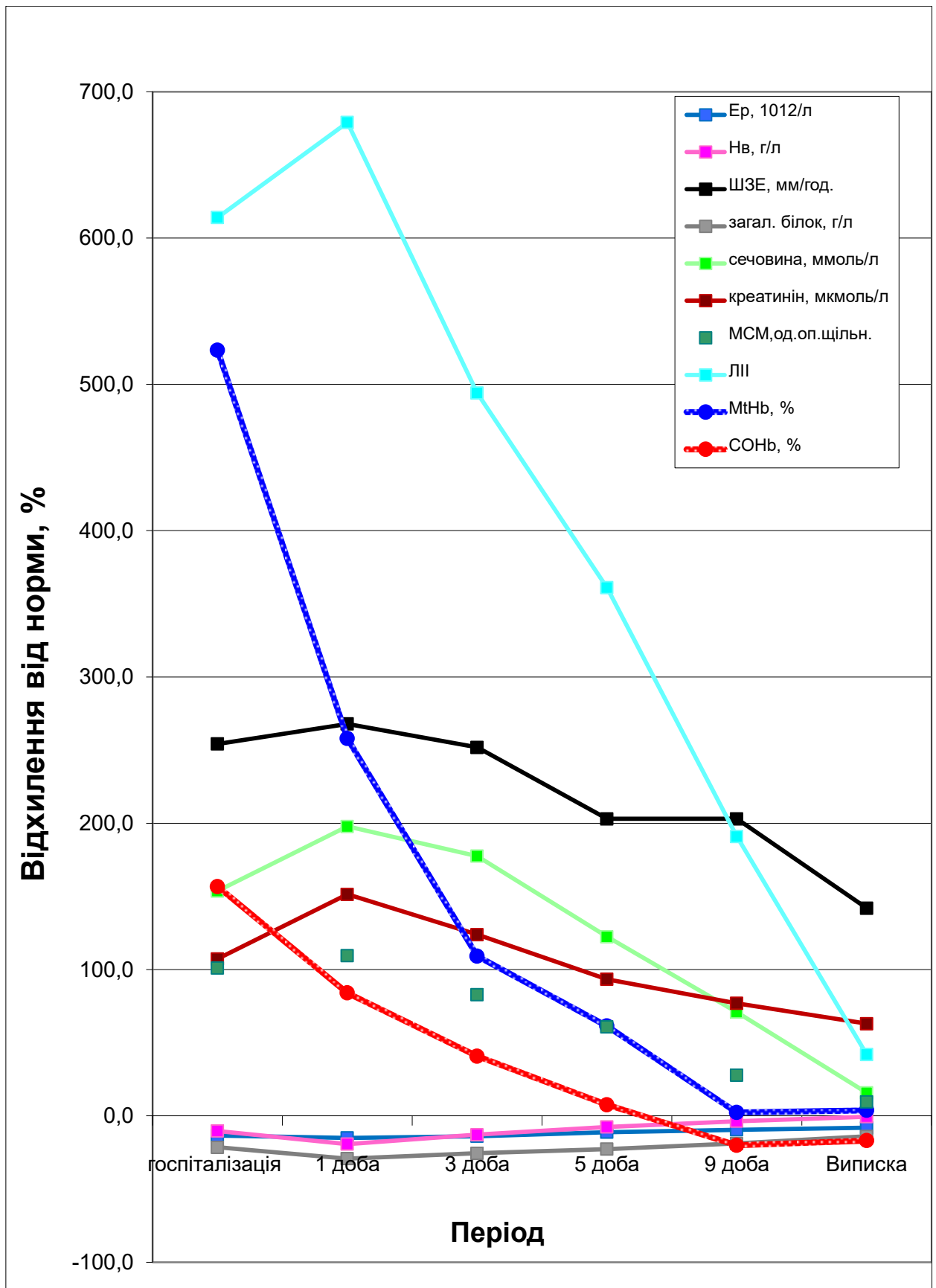


Рис. 5.3. Динаміка показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з токсичною стадією ГП.

5.3 Оцінка змін показників імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, цитопатичної гіпоксії, ендотоксикозу у хворих основної групи з термінальною стадією ГП

Застосування оптимізованої програми лікування ГП було спрямоване на відновлення регуляторних механізмів та нормалізацію співвідношень прозапальних і протизапальних цитокінів та зменшення клінічних проявів ССЗВ як одного з пускових факторів СПОН.

Динаміка змін ССЗВ у хворих основної групи з термінальною стадією ГП до і після виконання втручання показало ознаки виснаження захисної реакції організму, з втратою саморегуляції прозапальних і протизапальних факторів з послідуною їх стабілізацією після використання запропонованих методик. Зміни маркерів ССЗВ хворих основної групи з термінальною ГП представлені в додатку В.7.

Температурно-гемодинамічні показники ССЗВ мали різноспрямовану динаміку, у хворих основної групи з термінальною стадією ГП динаміка показників в 1 добу спостереження показала, що PS, САТ недостовірно збільшились ($p > 0,05$), а $t^{\circ}\text{C}$ мала зменшення до $38,5 \pm 0,05$ ($p > 0,05$) в порівнянні з вихідними даними, з 3 доби розпочалась стабілізація показників. Визначення $t^{\circ}\text{C}$ показало, що її зниження в порівнянні з поступленням відмічалось на 3 добу спостереження – $38,1 \pm 0,07$ ($p < 0,05$), а при виписці не відрізнялась від нормальної $36,6 \pm 0,03$ ($p > 0,05$).

Частота PS з 3 доби після оперативного втручання знизилась в порівнянні з показником при госпіталізації до $102,7 \pm 2,88$ ($p < 0,05$), на 9 добу - $79,5 \pm 1,82$ і на час виписки не відрізнявся від групи порівняння $74,3 \pm 1,56$ ($p > 0,05$).

Показник САТ на час госпіталізації в стаціонар був нижчим на 32% в порівняно з донорами, внаслідок масивного викиду вазодилатуючих факторів та поступлення в судинне русло ендотоксинів, які також спричиняли вазодилатуючу дію.

Протягом 1 доби до показник недостовірно збільшився до $85,7 \pm 1,42$ ($p > 0,05$), з 3 доби показник був вищим за вихідні значення – $92,1 \pm 1,72$ ($p < 0,01$). На 9 добу – $120,3 \pm 2,14$, і на час виписки $125,3 \pm 1,95$ не відрізнялось ($p > 0,05$) від групи порівняння. Динаміка відносної стабільності САТ і зростання частоти PS протягом перших 3 діб, на наш погляд, пов'язана з використанням у основної маси хворих з термінальною стадією ГП вазопресорних препаратів для підтримки гемодинаміки і стимуляції функції нирок.

Динаміка змін лабораторних маркерів ССЗВ вказала на наступні тенденції. Лейкоцитоз збільшувався протягом 1 доби до $21,5 \pm 0,51$ ($p < 0,05$), а далі на протязі 9 діб залишався підвищеним, з тенденцією до зниження і вже на 3 добу був нижче показника при госпіталізації – $16,1 \pm 0,41$, ($p < 0,001$). На час завершення лікування, залишаючись більше ($p < 0,05$) показників донорів $8,1 \pm 0,26$.

Досліджуючи зміни СРП виявлено, що його концентрація під час госпіталізації була вище за нормативні значення в 4,5 разів і продовжила достовірно ($p < 0,001$) збільшуватись протягом 1 доби, з 3 доби відмічено тенденцію до зниження концентрації СРП. Вже на 5 добу він зменшувався нижче рівня перед операцією – $32,5 \pm 0,31$ ($p < 0,001$), і на момент виписки переважав показник групи донорів ($8,5 \pm 0,55$, $p < 0,001$) – $20,1 \pm 0,35$.

Прозапальні цитокіни ТНФ- α , ІЛ-1 продемонстрували наступні зміни. Показник ІЛ-1 збільшився протягом 1 доби до $140,4 \pm 1,35$ ($p < 0,001$), і з 3 доби почалось зниження його концентрації, і на 5 добу він був нижчим за показник при госпіталізації – $103,8 \pm 1,87$ ($p < 0,001$), і мав подальшу тенденцію до стрімкого зниження, досягаючи мінімуму на час виписки – $61,7 \pm 1,17$, який відрізнявся від рівня при госпіталізації ($p < 0,001$), і був більше ніж вдвічі вище за рівень донорів. Схожі зміни продемонстрував і показник ТНФ- α , що також мав тенденцію до зростання після операції, із значним зниженням на 5 добу, коли його рівень був нижчим у порівнянні з рівнем при поступленні – $182,5 \pm 2,54$ ($p < 0,001$), на час виписки показник ($119,1 \pm 1,98$) залишався вище значень донорів ($75,1 \pm 9,26$, $p < 0,001$). Зміни концентрацій прозапальних

цитокінів показали виражений вплив імунокоригуючої терапії на прозапальний пул цитокінів, викликаючи з 5 доби швидке їх зниження.

Аналізуючи динаміку ІЛ-2, важливого фактору інтеграції діяльності клітинної ланки імунітету, при термінальній стадії ГП, виявлено тенденцію зменшення в порівнянні з токсичною стадією ГП на 37% при госпіталізації, що вказує на виснаження клітинного імунітету. Протягом 1 доби зниження продовжилось до $3,10 \pm 0,13$ ($p < 0,001$), з наступним інтенсивним зростанням на 3 добу, коли його рівень перевищив вихідні значення – $7,24 \pm 0,31$ ($p < 0,001$), з максимумом на 5 добу – $10,52 \pm 0,21$ ($p < 0,001$), на 9 добу у випадку ліквідації запалення показник знижувався, з мінімумом на час виписки – $6,75 \pm 0,21$, що було вище показників до операції і вище групи донорів ($1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$). Виявлені тенденції змін вказували на прояви вторинного імунодефіциту в перші 3 доби, з поступовою його регресією після застосування направленої імунокорекції.

Аналізуючи зміни протизапального цитокіну ІЛ-4, визначено тенденцію до зменшення його концентрації на доопераційному етапі в порівнянні з токсичною стадією ГП і продовження зменшення протягом 1 доби після операції із зниженням до $-23,2 \pm 0,41$ ($p < 0,001$), а з 3 доби показник значно зріс, з максимумом – $33,4 \pm 0,51$, надалі повільно зменшуючись, на момент виписки складаючи $-23,8 \pm 0,41$, що було нижче від показника при поступленні ($p < 0,001$) і було вище значення донорів (ІЛ-4 $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$). Такі зміни свідчили про появу стадії імунопаралічу імунного-дистрес синдрому в 1 добу після операції, яка мала зворотній розвиток із виникненням вираженої захисної реакції після застосування локальної імунокорекції.

Визначення концентрації ІЛ-6 показало практично ідентичні зміни в порівнянні з ІЛ-4. Виявлено зменшення його концентрації на до операційному етапі в порівнянні з попередньою стадією ГП і продовженням зниження протягом 1 доби до $23,2 \pm 0,41$ ($p < 0,001$), а з 3 доби показник розпочав зростання, відрізняючись на 5 добу $30,9 \pm 0,71$ ($p < 0,001$) від рівня при госпіталізації. З 9 доби і до виписки в основній групі концентрація знизилась і

склала $22,3 \pm 0,48$ ($p < 0,001$), що було більше в порівнянні з нормою ($4,2 \pm 0,72$, $p < 0,001$). Зміни ІЛ-6 також показали появу вторинного імунодефіциту одразу після операції, з наступною інтенсивною активацією ІЛ-6 після застосування комплексу заходів оптимізованої схеми лікування ГП і плавною регресією фактора після ліквідації ГП.

Термінальна стадія ГП характеризується важким дисбалансом та пригніченням імунної системи, з появою тяжкого вторинного імунодефіциту на передопераційному і післяопераційному етапах лікування, застосування цільової локальної імунокоригуючої терапії спричиняло зміни в стані клітинної та гуморальної відповіді організму, що і знайшло своє відображення в динаміці маркерів імунного профілю у хворих основної групи з термінальною стадією ГП, яка показана в додатку В.8.

Дослідження субпопуляцій лімфоцитів при термінальній стадії ГП у хворих основної групи дозволило визначити наступні зміни. На рівні Т-лімфоцитів крові, виявлено, що CD3 мали тенденцію до поступового зниження на доопераційному етапі порівняно з токсичною стадією ГП і воно продовжувалось до 3 післяопераційної доби, з мінімумом – $26,5 \pm 0,37$ ($p < 0,001$), з 5 доби значення зростало і було вище рівня при госпіталізації – $35,4 \pm 0,44$, ($p < 0,001$), на час виписки кількість CD3 перевищила ($42,4 \pm 0,60$, $p < 0,001$) показник при поступленні, залишаючись нижче відносно донорів ($p < 0,001$). Дана тенденція виходу з імунодефіцитного стану була результатом активної стимуляції клітинної ланки імунітету (рис. 5.4).

Вивчаючи динаміку змін популяцій CD8 та CD4, виявлено, що їх рівні змінювались однаково протягом перших 3 післяопераційних діб. В перші 3 доби показник CD4 знижувався ($p < 0,001$), з мінімальними значеннями CD4 $20,4 \pm 0,31$. А з 5 доби почав прогресивно зростати і перевищив вихідний рівень – $25,6 \pm 0,51$ ($p < 0,05$). На час виписки склав – $31,8 \pm 0,52$ ($p < 0,001$). Рівень CD8 зменшувався протягом перших 3 діб з мінімумом – $21,7 \pm 0,32$ ($p < 0,01$), з подальшим хвилеподібним рухом з 5 по 9 добу. На час виписки склав – $23,7 \pm 0,41$, що не відрізнялось ($p > 0,05$) від показника при госпіталізації і від донорів ($22,6 \pm 0,74$).

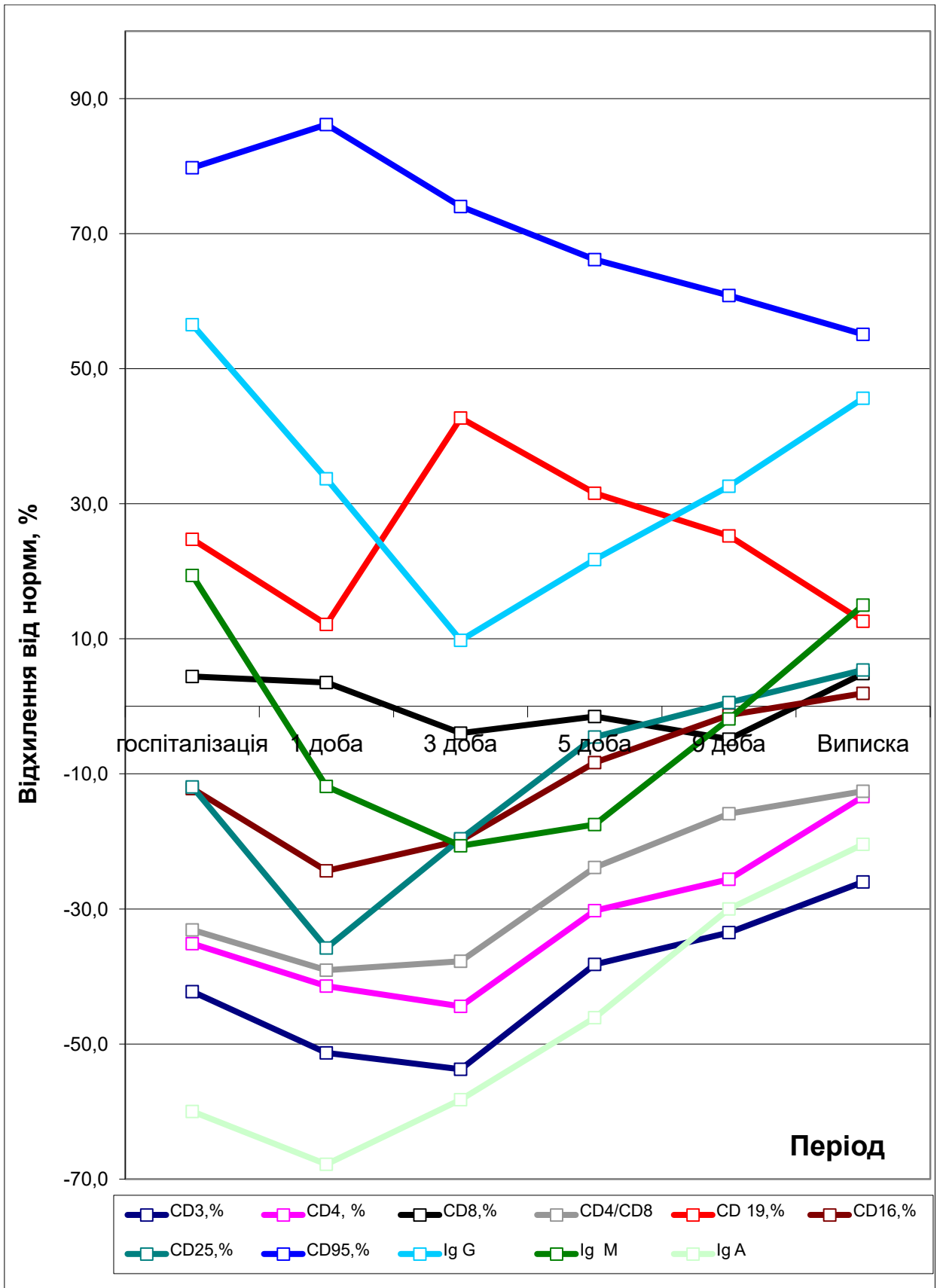


Рис. 5.4. Динаміка показників імунного профілю у хворих основної групи з термінальною стадією ГП.

Динамку цих двох показників відображав ІРІ. Протягом 1 доби він знижувався до $0,92 \pm 0,03$, що вказувало на наявність вираженої імуносупресії на тлі виснаження клітинного імунітету. На 3 добу почав збільшуватись, і на 5 добу був вищим ($p < 0,01$) від рівня при госпіталізації. В подальшому тенденція до підвищення зберігалась і під час виписки хворих із стаціонару склав $1,34 \pm 0,03$. Дане значення ІРІ було менше від групи донорів ($1,51 \pm 0,08$, $p < 0,05$), але більше вихідних даних ($p < 0,001$). Визначена динаміка із початковим падінням і послідуєчим зростанням ІРІ вказувала на вторинний імунодефіцит, з продовженням в перші 3 доби після операції і з швидкою його регресією після направленою використання імуностимулюючого засобу.

Вивчаючи зміни кількості CD19 констатовано їх зниження в порівнянні з токсичною стадією ГП на 13%. Динаміка зниження була характерна і для 1 доби порівняно з даними при поступленні ($23,1 \pm 0,24$, $p < 0,001$), з наступним інтенсивним підвищенням на 3 добу, коли максимальний рівень складав $29,4 \pm 0,35$ ($p < 0,001$) із тенденцією до зниження протягом післяопераційного періоду. На момент закінчення госпіталізації показник був нижче ініціального рівня – $23,2 \pm 0,31$, ($p < 0,001$) та вище значення донорів ($20,6 \pm 0,8$, $p < 0,01$). Це доводило початкове виснаження та подальшу активацію продукуючої ланки гуморального імунітету після використання оптимізованої терапії.

Аналізуючи зміни популяції CD16, виявлено падіння їх кількості при поступленні в порівнянні з токсичною стадією ГП на 34% із збереженням падіння протягом 1 доби до $11,8 \pm 0,39$ ($p < 0,05$), з поверненням до вихідних значень на 5 добу – $14,3 \pm 0,47$ ($p > 0,05$) та продовжував зростати, піку показник сягнув на час виписки – $15,9 \pm 0,64$, що було вище ($p < 0,05$) від рівня при госпіталізації, і не відрізнялось від групи донорів ($15,6 \pm 0,6$, $p > 0,05$), що відображало відновлення клітинного імунітету після виникнення імуноної недостатності на передопераційному етапі.

Оцінюючи динаміку CD25, виявлено, що їх кількість в основній групі з термінальною стадією ГП знижувалась на 1 добу з мінімумом – $22,6 \pm 0,41$ ($p < 0,001$), що менше значень при госпіталізації, та мала тенденцію до

прогресивного збільшення, починаючи з 3 доби. Вже на 5 добу, перевищуючи вихідний рівень ($33,6 \pm 0,54$, $p < 0,01$), з продовженням зростання при сприятливому перебігу хвороби, і на час завершення госпіталізації досяг свого максимуму - $37,1 \pm 0,47$, ($p < 0,001$, для рівня при госпіталізації), що було вище, порівнюючи з донорами ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,05$).

Аналізуючи динаміку змін маркера CD95, виявлено, що його значення збільшувалось протягом 1 доби до $8,75 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), із тенденцією до інтенсивного зниження, починаючи з 3 доби, коли він був нижчий рівня при госпіталізації – $8,18 \pm 0,03$ ($p < 0,01$), на час виписки рівень фактора ($7,29 \pm 0,07$) залишався значно вищим порівняно з групою донорів ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$). Маркер CD95 прямо корелював з прозапальною групою цитокінів і лінійно відображав зменшення запального процесу в черевній порожнині і є досить надійним маркером перебігу ГП.

Вивчаючи стан гуморальної відповіді у хворих основної групи, була визначена динаміка змін концентрацій IgA, IgM, IgGз виявленням закономірності змін. Концентрація IgA вже, починаючи з моменту госпіталізації ($0,92 \pm 0,11$, $p < 0,001$), була нижчою порівняно з групою донорів ($2,3 \pm 0,12$), із недостовірним продовженням зниження рівня протягом 1 доби до $0,74 \pm 0,05$ ($p > 0,05$). Починаючи з 3 доби, IgA набував тенденції до зростання, і на 5 добу був достовірно вищим за дані при поступленні – $1,24 \pm 0,08$, ($p < 0,05$). На час виписки значення склало $1,83 \pm 0,09$ ($p < 0,001$) в порівнянні з передопераційним рівнем. Рівень IgA показав швидке зростання після застосування локальної направленої імуностимулюючої терапії циклофероном.

Досліджуючи зміни IgM, виявлено падіння його концентрації в основній групі з термінальною стадією ГП протягом перших 3 діб до $1,27 \pm 0,13$ ($p < 0,05$) та зростання, починаючи з 5 доби, на тлі зупинки запального процесу та неускладненому перебігу ГП, на час виписки показник не відрізнявся ($p > 0,05$), порівняно з рівнем при госпіталізації і від групи донорів ($1,6 \pm 0,15$, $p > 0,05$).

Подібна динаміка була характерна і для IgG. Протягом спостереження

виявлено зниження IgG протягом 3 діб після операції ($10,1 \pm 0,19$, $p < 0,001$), з 5 доби прослідковувалась тенденція до зростання, і на момент виписки рівень досягнув максимуму ($13,4 \pm 0,27$, $p < 0,05$), був нижче показника при поступленні і перевищував значення донорів ($9,2 \pm 0,24$, $p < 0,01$). Виявлена тенденція змін IgM, IgG вказувала на позитивний ефект застосовуваного лікування на гуморальну ланку імунітету.

Зміни показників ендотоксикозу під час періопераційного періоду у 5-ти хворих основної групи з термінальною стадією ГП відображені у додатку В.9.

Динаміка змін Eг та Hб виявила, що в основній групі при термінальному ГП відмічалось падіння кількості Eг і Hб на догоспітальному етапі з тенденцією до зниження протягом перших 3 діб з мінімумом на 3 добу - $3,14 \pm 0,04$ та $90,1 \pm 0,73$ ($p < 0,001$) на 5 добу показники зростали, і вже на 9 добу рівень Hб був вищим в порівняно з вихідними даними - $121,5 \pm 1,94$, ($p < 0,05$), а рівень Eг не відрізнявся від них - $3,56 \pm 0,05$ ($p > 0,05$). На момент виписки кількість Eг і Hб перевищила передопераційне значення ($3,91 \pm 0,09$, $p < 0,001$, $130,4 \pm 2,05$, $p < 0,001$). Дані значення були нижче ($p < 0,001$) від групи порівняння. Рівень ШЗЕ зріс протягом перших 3 діб до - $67,4 \pm 1,18$, що перевищувало передопераційний рівень ($p < 0,001$), а з 5 доби визначено тенденцію до інтенсивного зниження показника - $53,2 \pm 0,86$ ($p < 0,01$), порівняно з величиною при госпіталізації і продовжував знижуватись. На час виписки ШЗЕ ($37,1 \pm 0,69$) залишався майже в 3 рази вищим в порівнянні з донорами ($13,1 \pm 0,74$, $p < 0,001$).

Концентрації маркерів синтетичної та детоксикаційної функції печінки, а також видільної здатності нирок (загального білку, сечовини, креатиніну) при госпіталізації значно відрізнялись від норми і мали різні тенденції протягом перших 3 діб після операції.

Кількість загального білку знижувалась до 3 доби спостереження з мінімумом $52,9 \pm 0,71$ ($p < 0,01$). З 5 доби почав зростати і на момент виписки був вищим за вихідну концентрацію – $62,5 \pm 0,9$ ($p < 0,01$), і нижче ($p < 0,01$) групи порівняння. Концентрації сечовини та креатиніну збільшувались в 1 добу ($18,4 \pm 0,59$, $p < 0,05$; $239,7 \pm 4,53$, $p < 0,001$), а з 3 доби поступово зменшувались. Зниження рівня сечовини ($p < 0,01$) та креатиніну ($p < 0,01$), відносно вихідних даних, відбулось на 5 добу після виконання первинного оперативного втручання – $14,5 \pm 0,52$, а креатиніну – $149,3 \pm 2,89$ і далі вони також мали тенденцію до зниження. Перед випискою рівні маркерів гепатorenальної дисфункції були вище показників групи порівняння ($p < 0,01$): сечовина складала $8,1 \pm 0,55$, а креатинін – $121,8 \pm 2,18$.

Стан важкого едотоксикозу при термінальній стадії ГП демонстрували також показники ЛПІ та МСМ. ЛПІ продемонстрував значно підвищений рівень на доопераційному етапі, недостовірне збільшення спостерігалось і на 1 добу післяопераційного періоду ($p > 0,05$). Використання оптимізованих методик дозволило забезпечити тенденцію до зниження ЛПІ з 3 доби, коли показник вже був нижчим від вихідного рівня – $6,54 \pm 0,31$ ($p < 0,001$). На час виписки рівень ЛПІ зменшився до $1,82 \pm 0,19$, що відрізнялось від показника при поступленні ($p < 0,001$), але залишався вищим від групи донорів ($1,0 \pm 0,1$, $p < 0,001$).

Визначення концентрацій МСМ показало стан вираженого едотоксикозу на доопераційному етапі у хворих з термінальною стадією ГП. Показник МСМ при госпіталізації складав $0,462 \pm 0,003$. Збільшення концентрації МСМ спостерігалось протягом 1 доби, на 3 добу концентрація почала знижуватись і була нижчою за рівень госпіталізації – $0,425 \pm 0,014$ ($p < 0,05$). На 5-у, 9-у добу концентрація МСМ динамічно знижувалась, і перед випискою рівень МСМ складав $0,231 \pm 0,015$, що було вище донорів ($p < 0,001$) (рис. 5.5).

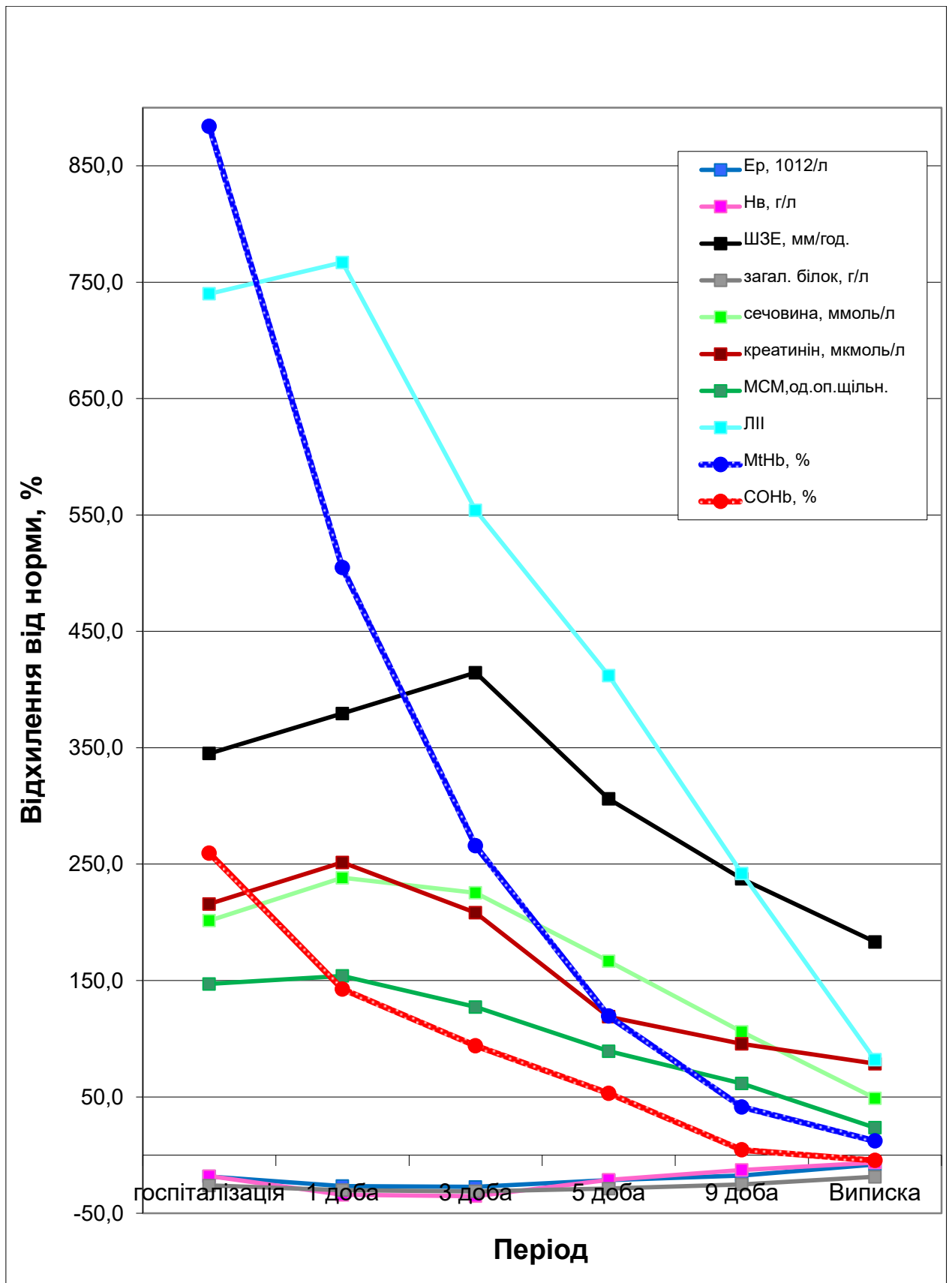


Рис. 5.5. Динаміка показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з термінальною стадією ГП.

Дослідження імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, цитопатичної гіпоксії та ендотоксикозу у 5 хворих основної групи з термінальною стадією ГП, яким не виконувались РЛ і ВЛС, після застосування оптимізованої схеми лікування ГП показало, що для даної стадії ГП відмічені задовільні результати. У реконвалесцентів відбулась повна компенсація температурно-гемодинамічних показників на 9 післяопераційну добу. Відбулось зниження рівня цитокінів і маркерів ССЗВ (рівень лейкоцитозу знизився в 2,4 рази, СРП в 1,8 раз, ІЛ-1 в 2 рази, ТНФ- α в 2,2 рази), а рівні ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 демонстрували ліквідацію стадії імунопаралічу, та відновлення реактивності організму з максимальним зростанням на 5 добу ($10,52 \pm 0,21$, $33,4 \pm 0,61$, $30,9 \pm 0,71$). Показники імунного профілю також відновлювались від явищ вторинного імунodefіциту (рівень CD3 зріс на 28,1%, CD4 – 32,3%, ІРІ -32,7% , CD25 – 19,7%, показник CD95 знизився на 15,9%, а рівні CD19, CD16, ІgM, ІgA наближались до значень групи донорів). Явища ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії також значно зменшувались (в 2,1 рази зменшився рівень сечовини, в 1,8 разів креатиніну, МСМ в 1,6 раз, ЛШ в 4,6 рази, ШЗЕ – на 56,6%), ліквідований стан цитопатичної гіпоксії(на час завершення лікування рівні СОHb ($2,1 \pm 0,21$) та МtHb ($2,3 \pm 0,19$) досягли значень групи донорів). В післяопераційному періоді швидко ліквідовані ознаки вторинного імунodefіциту, і на час виписки хворих стан імунно-цитокінового профілю практично відновився.

5.4 Оцінка термінів та динаміки відновлення імунно-цитокінового профілю, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих на ГП основної групи яким проводились РЛ

У 12 (19,6%) хворих основної групи було проведено 5 (8,1%) відкритих РЛ на вимогу та 12 (19,6%) відеолапароскопічних санацій (ВЛС), з яких 5 були виконані у хворих з термінальною стадією ГП перед традиційною РЛ. У хворих основної групи виконувалось по одній традиційній РЛ, 2 і більше не

виконано у жодного хворого, всі хворі, які підлягали ВЛС і традиційним РЛ, мали попередньо діагностовано термінальну стадію ГП.

У 7 хворих основної групи було виконано по 1 ВЛС, причиною виконання якої були наступні патологічні процеси: у 1 хворого після операції з приводу закритої тупої травми живота і резекції тонкої кишки був міжпетельний абсцес, у 4 хворих ВЛС виконана після оперативного лікування ГП внаслідок деструктивного апендициту – з приводу обмежених гнояків, які локалізувались в піддіафрагмальному просторі у 2 хворих та міжпетельних абсцесів у 2 хворих та у 2 хворих з прогресуванням ГП внаслідок перфорації виразки ДПК. У 3 хворих оперованих з приводу перфоративної виразки ДПК були розкриті піддіафрагмальні абсцеси. Поєднання виконання ВЛС та через 3 доби відкритої РЛ внаслідок прогресування ГП було проведено у 5 хворих. Як правило, це були хворі з поєднаною важкою супутньою патологією, такою як цукровий діабет – у 2 хворих, ІХС – у 5, гіпертонічна хвороба – у 5, хронічна серцева недостатність – у 5, ожиріння – у трьох та старечій вік – у 5.

Прогресування патологічного процесу у хворих на ГП, як правило, було діагностовано на 3-4 добу після операції, що слугувало показанням до екстреного оперативного втручання. Основними симптомами, які вказували на виникнення ускладнень, були погіршення загального стану, підвищення або стабільно висока $t^{\circ}\text{C}$, відсутність або зникнення перистальтики, здуття живота, дефанс передньої черевної стінки, позитивні симптоми подразнення очеревини, збільшення відділяемого по дренажам, зниження САТ до 90 мм.рт.ст., діурезу менше ніж 500мл., виражена тахікардія та тахіпное. Відповідно змінювались і дані показників ендогенної токсемії, ССЗВ та імунного профілю. Але, враховуючи важкий стан хворих та виражену імунну дисфункцію, яка присутня на момент операції та різко посилюється після виконання РЛ внаслідок високої травматичності останньої, всім цим хворим в якості початкового етапу виконувався мініінвазивний метод санації - відеолапароскопічна санація (ВЛС) з використанням лапароскопічних портів і запропонованої дренажної конструкції як альтернативного порту. Відсутність

щільних зрошень очеревини на 3-4 добу після первинного оперативного втручання дозволяла провести повний огляд черевної порожнини, розкрити скопичення гнійного ексудату та виконати її санацію антисептичним розчином (мірамістину, бетадину) та провести локальну цільову імунокорекцію запропонованим способом, коли у хворих під час санації черевної порожнини виконували внутрішньоочеревинне введення ліпосомальної емульсії (ліпін) одночасно з імуномодулюючим засобом – акридоноцтовою кислотою (циклоферон) У 7 хворих основної групи ВЛС виявилась остаточною оперативним втручанням і виконання подальших операцій не було показане. У 5 хворих основної групи після виконання ВЛС зберігались залишкові явища ГП: живіт залишався здутим, гази не відходили, симптоми подразнення очеревини були сумнівними, зберігалась велика кількість виділень по дренажам, зниження кількості Ег та Нб, збільшення кількості лейкоцитів зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ, поступове зниження загального білка, та підвищення рівня сечовини та креатиніну, зростання показників ендогенної інтоксикації та ССЗВ, відсутність позитивних змін імунного профілю – слугували показом до проведення РЛ.

Динаміка змін імуно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи, яким виконувались повторні втручання в післяопераційному періоді на тлі застосування оптимізованої терапії ГП відображена в додатках В.10, В.11, В.12.

Продовження прогресування ССЗВ демонстрували гемодинамічно-температурні показники (дод. В.10). Як видно з додатку В.10, на фоні важкого загального стану хворих, $t^{\circ}\text{C}$ на 1 добу після операції залишалась високою $38,8 \pm 0,05$ і не відрізнялась ($p > 0,05$) від показників при госпіталізації. В післяопераційному періоді рівень гіпертермії знижувався ($p < 0,01$) і на 3 добу складав $37,9 \pm 0,06$, але перед РЛ залишався високим $38,0 \pm 0,07$ із різницею з даними при поступленні ($p < 0,01$).

Аналогічна картина відмічалась при вивченні динаміки PS (дод.В.10). Виражена тахікардія $115,1 \pm 2,73$ ($p > 0,05$) визначалась після першого втручання. В подальшому PS знижувався ($p < 0,05$) на 3 добу до $108,4 \pm 2,25$. Без значимої різниці з попереднім показником перед ВЛС зберігалась тахікардія $107,4 \pm 2,41$ ($p > 0,05$). Рівень САТ в 1 добу недостовірно ($p > 0,05$) збільшився до $85,1 \pm 1,47$. Після операції САТ був вищим ($p < 0,05$), ніж при поступленні, і становив $88,9 \pm 1,75$ на 3 добу та не мав тенденції до подальшого збільшення, перед РЛ САТ був в межах $88,5 \pm 1,56$ ($p < 0,05$).

Кількість лейкоцитів після проведення первинного втручання (дод. В.10) складала $21,6 \pm 0,58$, що відрізнялося ($p < 0,05$) від показників при поступленні. В подальшому рівень лейкоцитів залишався високим і перед РЛ становив $18,9 \pm 0,34$ ($p > 0,05$), що відповідало кількості лейкоцитів при поступленні.

Як видно з наведених даних, на протязі 5 діб після первинного оперативного втручання, практично не відмічалось позитивної динаміки жодного показника ССЗВ та цитокінового профілю, а перед РЛ спостерігалось їх наростання. Після операції динаміка змін гострофазового білкового фактору СРП та прозапального цитокіну ІЛ-1 мала однакову тенденцію до збільшення, на 1 добу їх показники були відповідно $39,3 \pm 0,48$ ($p < 0,001$) та $139,3 \pm 1,55$ ($p < 0,001$), на 3 добу – $40,1 \pm 0,51$ ($p < 0,001$) та $139,3 \pm 1,55$ ($p < 0,001$), а перед РЛ незначно змінювались, в порівнянні з попередніми показниками і досягали, відповідно, $40,2 \pm 0,42$ та $140,2 \pm 1,67$, що було вище ($p < 0,001$), ніж при поступленні. Рівень ТНФ- α був високим і складав на 1 добу $276,7 \pm 2,87$ ($p < 0,001$), на 3 добу – $281,8 \pm 2,58$ ($p < 0,001$), а перед РЛ досягав $292,6 \pm 3,12$, що було вище, ніж при поступленні ($p < 0,001$).

Зміни мультифункціональних ІЛ відображали виснаження реактивності організму та відсутність адекватної імунної відповіді, вказуючи на стадію імунопаралічу імунного дистрес-синдрому. Так, концентрація ІЛ-2 знижувалась протягом 1 післяопераційної доби до $3,06 \pm 0,17$ ($p < 0,001$), відносно показника при госпіталізації, і повільно продовжувала знижуватись з мінімумом перед ВЛС $2,84 \pm 0,15$ ($p < 0,001$). Активатор інших інтерлейкінів ІЛ-

6 та протизапальний ІЛ-4 демонстрували тенденції імунопаралічу, характерного для хворих з термінальним ГП, знижувались ($p < 0,001$) одразу після операції до $23,1 \pm 0,48$, та $23,5 \pm 0,48$ відповідно. В післяопераційному періоді не мали позитивної динаміки, залишаючись на сталому рівні до моменту ВЛС (ІЛ-4 – $22,1 \pm 0,43$, $p < 0,001$; ІЛ-6 – $24,1 \pm 0,45$, $p < 0,001$), зупинка подальшого зниження пов'язана з впливом імуномоделюючої терапії на цитокіновий профіль.

Після виконання ВЛС та проведення локальної направленої імунокорегуючої терапії стан хворих стабілізувався. Швидка позитивна динаміка показників ССЗВ після РЛ в основній групі вказує на ефективність розроблених методик лікування ГП. Покращення загального стану у хворих основної групи супроводжувалось позитивною динамікою показників ССЗВ. Так, вже на 5 добу після ВЛС $t^{\circ}C$ становила $37,3 \pm 0,05$ ($p < 0,001$), а на 9 добу набувала нормальних показників $36,7 \pm 0,04$ ($p < 0,001$).

Динаміка зміни PS мала схожу картину, досягаючи рівня нижче, ніж перед ВЛС, з 5 доби після операції $88,4 \pm 2,35$ ($p < 0,001$), а на час виписки добу відмічалась нормалізація PS $72,4 \pm 1,62$ ($p < 0,001$). САТ після ВЛС залишався стабільним і на 5 добу складав $107,4 \pm 1,92$ ($p < 0,001$), а на момент виписки – $124,6 \pm 2,52$ достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від показників перед ВЛС, та не відрізнявся від групи донорів ($p > 0,05$) (рис. 5.6).

Швидка позитивна динаміка лабораторних показників ССЗВ після РЛ в основній групі вказує на високу ефективність розроблених методик оптимізованого лікування ГП (дод. В.10). На 1 добу після ВЛС не відмічалось змін практично всіх показників ССЗВ (окрім ТНФ- α та СРП) ($p > 0,05$).

На 1 добу після ВЛС кількість лейкоцитів (дод В.10) знижувалась $17,5 \pm 0,54$ ($p < 0,05$), вже на 5 добу відмічалась тенденція до зниження рівня лейкоцитів – $14,1 \pm 0,54$ ($p < 0,001$), в порівнянні з рівнем госпіталізації та перед ВЛС. В подальшому кількість лейкоцитів продовжувала знижуватись ($p < 0,001$) і на 9 добу була вище верхньої межі норми – $10,6 \pm 0,38$, а на час виписки складала $8,5 \pm 0,41$ ($p < 0,001$), залишаючись вище показника донорів.

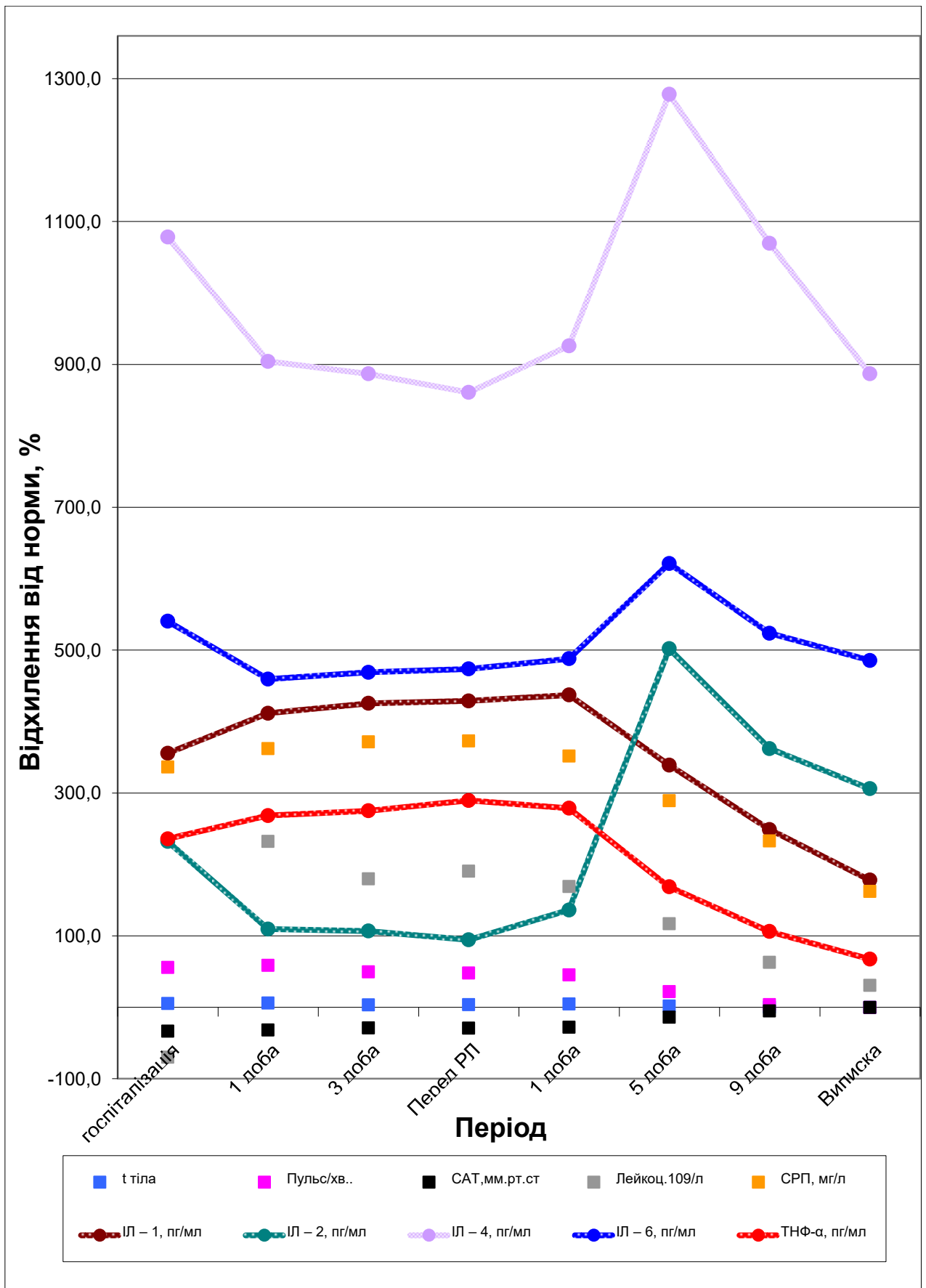


Рис. 5.6. Динаміка цитокінового профілю у хворих основної групи, яким виконувались ВЛС та РЛ.

Зниження СРП відмічалось вже з 5 доби – $33,1 \pm 0,36$ ($p < 0,001$), а на день виписки - становив $22,3 \pm 0,36$, що значно ($p < 0,001$) відрізнялося від даних при поступленні, але в 2,7 разів перевищував значення донорів. Рівень ІЛ-1 достовірно ($p < 0,001$) знижувався на 5 добу – $116,4 \pm 1,93$, з подальшою тенденцією до зниження на 9 добу та час виписки – $92,5 \pm 1,67$ ($p < 0,001$) та $73,7 \pm 1,89$ ($p < 0,001$), відповідно. ТНФ- α також знижувався ($p < 0,001$) на 5 добу до $201,8 \pm 2,48$, а на 9 добу та день виписки $154,9 \pm 1,93$ ($p < 0,001$) та $125,8 \pm 1,87$ ($p < 0,001$), відповідно.

Післяопераційна динаміка ІЛ-2 та протизапального ІЛ-4 мала подібний перебіг, вже з 1 доби після ВЛС вони демонстрували незначне збільшення ($p > 0,05$, відносно вихідного рівня), збільшуючись на 5 добу, в той же час, досягаючи своїх пікових значень $8,79 \pm 0,25$ ($p < 0,001$), та $31,7 \pm 0,64$ ($p < 0,001$), демонструючи відновлення реактивності організму і вихід із стадії імунного паралічу. З 9 доби почали зменшуватись, на момент виписки досягаючи ІЛ-2 – $5,93 \pm 0,23$ ($p < 0,01$), ІЛ-4 – $22,7 \pm 0,48$ ($p < 0,001$), обидва показника залишались значно вище групи донорів ($1,46 \pm 0,04$, $2,3 \pm 1,42$, $p < 0,001$). Мультифункціональний ІЛ-6 в 1 добу не мав ($p > 0,05$) змін, змінюючись на 5 добу з максимумом $30,3 \pm 0,69$, ($p < 0,01$). З 9 доби почав знижуватись, і на момент виписки був нижче рівня при поступленні $21,6 \pm 0,52$, ($p < 0,001$), перевищуючи значення донорів ($p < 0,001$).

Відновлення клітинної і гуморальної ланки імунітету після застосування малотравматичних санацій та використання локальної цільової імунотерапії проходило пришвидшеними темпами і з вираженими змінами всіх досліджуваних факторів. Динаміку цих змін відображено в додатку В.11.

Вивчення субпопуляцій лімфоцитів показало, що кількість Т-лімфоцитів залишалась низькою після операції ($26,5 \pm 0,45$, $p < 0,001$) і продовжувала повільно зменшуватись, досягнувши перед ВЛС $24,3 \pm 0,38$, що було менше показника при поступленні ($p < 0,001$). Субпопуляції CD4 та CD8 мали неоднорідну динаміку, якщо рівень CD4 неухильно знижувався на 1 добу, склавши $21,7 \pm 0,38$ ($p < 0,01$), а перед РЛ $19,9 \pm 0,35$, що було нижче показника при поступленні ($p < 0,001$).

Рівень CD8 недостовірно збільшувався ($p > 0,05$) протягом 3 діб, а змінився перед ВЛС з різницею $24,8 \pm 0,45$ ($p < 0,05$), що вказувало на наростання вторинного імунодефіциту та неефективність клітинної відповіді. ІРІ, зменшувався відносно вихідного рівня, досягнувши різниці на 1 добу $0,91 \pm 0,03$, ($p < 0,05$) і перед ВЛС становив $0,80 \pm 0,01$, ($p < 0,001$).

Використання оптимізованої терапії впливало на кількість CD16, які також мали тенденцію до повільного зменшення, знизившись протягом 1 доби до $11,5 \pm 0,39$ ($p < 0,01$), в подальшому незначно змінюючись, і на час ВЛС становила $10,5 \pm 0,24$ ($p < 0,001$). Зміни лімфоцитів CD25, та маркеру Т-опосередкованого апоптозу (CD95) були неоднорідними. CD25 після виконання операції прогресивно зменшувались на 1 добу і складала $21,8 \pm 0,42$ ($p < 0,001$), в подальшому повільно, завдяки стимуляції, знижуючись до $20,1 \pm 0,29$ ($p < 0,001$) перед ВЛС. Рівень CD95 був стабільно високим достовірно ($p < 0,001$) зростаючи протягом 1 доби до $8,85 \pm 0,05$, і не суттєво не відрізняючись ($p > 0,05$) від показника при поступленні перед ВЛС.

Критичні зміни гуморальної ланки імунітету в післяопераційному періоді були характерні для неблагопрємного перебігу ГП. Зниження кількості було характерне для CD19, IgG, IgM, IgA. Ці взаємопов'язані показники знижувались демонструючи неефективність гуморальної відповіді. Кількість В-лімфоцитів знижувалась на 1 добу, відрізняючись від передопераційного рівня $22,9 \pm 0,38$ ($p < 0,001$), повільно знижуючись перед ВЛС до $21,5 \pm 0,39$ ($p < 0,001$). Концентрації гуморальних факторів прогресуванні ГП знижувались. Показники IgG та IgM зменшувались і на 1 добу були нижче ($p < 0,001$) рівня при госпіталізації становлячи $11,9 \pm 0,33$ та $1,35 \pm 0,24$, перед ВЛС становили - IgG $8,7 \pm 0,29$ ($p < 0,001$) та IgM $1,18 \pm 0,08$ ($p < 0,01$). Рівень IgA $0,93 \pm 0,1$ при поступленні був нижчий ($p < 0,001$) за норму, маючи тенденцію до постійного зниження протягом перших 3 діб, досягаючи мінімуму перед РЛ, становив $0,67 \pm 0,04$ ($p < 0,05$).

Використання локальної цільової імунокорегуючої терапії пришвидшило відновлення імунної системи і покращила ефективність дії

місцевих захисних систем. Досліджуючи популяції лімфоцитів виявлено, що загальний рівень Т-лімфоцитів достовірно не змінився ($p > 0,05$) протягом 1 доби, а з 5 доби почав стрімко стабілізуватись, на 9 добу, перевищуючи показник при поступленні $37,2 \pm 0,47$ ($p < 0,001$), і на час виписки досягав $41,3 \pm 0,59$ ($p < 0,001$), залишаючись нижче рівня групи донорів ($p < 0,01$). Кількість CD4 і CD8 змінювались неоднаково. CD4 не достовірно ($p > 0,05$) збільшувались протягом 1 доби відносно рівня перед ВЛС, на 5 добу набуваючи прогресивної динаміки до зростання, вже на 5 добу, перевищивши показник при поступленні $25,2 \pm 0,54$, ($p < 0,05$). На час виписки CD4 – $31,2 \pm 0,35$ ($p < 0,001$), наближались до норми ($p < 0,05$). Рівень CD8 протягом 1 доби не змінювався, недостовірно ($p > 0,05$) зменшувались на 5 добу, і в подальшому на 9 добу і на час виписки, знаходячись на рівні вихідних показників - $23,6 \pm 0,39$ ($p > 0,05$) і не маючи відмінності від значень донорів ($22,6 \pm 0,74$, $p > 0,05$). ІРІ після виконання ВЛС ($p > 0,05$) не змінювався на 1 добу, прогресивно зростаючи після 5 доби, на 9 добу збільшившись з значимою різницею $1,19 \pm 0,04$ ($p < 0,01$) в порівнянні з передопераційним показником. На час виписки ІРІ становив – $1,32 \pm 0,04$ ($p < 0,001$). Рівні CD16 не демонстрували змін на 1 добу після ВЛС ($p > 0,05$), з 5 доби внаслідок стимуляції набували зростання, перевищивши рівень перед ВЛС ($13,9 \pm 0,45$, $p < 0,05$), і продовжували зростати, на момент виписки був більшим від вихідного рівня - $15,5 \pm 0,48$ ($p < 0,05$), не відрізняючись від донорів ($p > 0,05$).

Зміни CD25 та маркеру CD95 виявили наступні тенденції. Концентрація CD95 зменшувалась на 1 добу після ВЛС до $8,23 \pm 0,06$ ($p < 0,05$) в порівнянні з рівнем при госпіталізації, продовжуючи постійне зниження, на 5 добу вона була $7,84 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), на 9 добу – $7,51 \pm 0,05$, на момент виписки досягала $7,12 \pm 0,03$ ($p < 0,001$), залишаючись вище від групи донорів ($p < 0,001$). Пул активованих лімфоцитів підвищувався одразу після ВЛС, демонструючи постійну тенденцію до зростання з 5 доби, збільшуючись в порівнянні з показником при поступленні на 9 добу $34,2 \pm 0,46$ ($p < 0,001$), на момент завершення лікування CD25 зросли до $37,2 \pm 0,53$ ($p < 0,001$). Дана кількість

була вище значення донорів ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,05$), відображаючи високий ступінь активності клітинної ланки імунітету.

Покращення показників було характерне і для гуморального імунітету. Кількість В-лімфоцитів одразу після операції не змінювалась ($p > 0,05$) відносно рівня перед ВЛС. На 5 добу відбувалось максимальне збільшення їх кількості, що перевищувало вихідний рівень – $27,2 \pm 0,51$ ($p < 0,05$). На 9 добу і на час виписки відбулось їх зниження на тлі стихання запального процесу в черевній порожнині, і під час закінчення госпіталізації кількість В-лімфоцитів була $23,2 \pm 0,36$, ($p < 0,05$), що було більше групи донорів ($p < 0,01$). Вся ефекторна ланка гуморального імунітету (IgG, IgM, IgA) на 1 добу після ВЛС залишалась на низькому рівні із тенденцією до незначної ($p > 0,05$, відносно рівня перед ВЛС) зміни концентрацій. На 5 добу спостерігалось зростання всіх фракцій Ig і вони перевищили ($p < 0,05$) рівень перед ВЛС IgG – $10,8 \pm 0,37$, IgM – $1,35 \pm 0,12$, IgA – $1,19 \pm 0,1$. На час виписки IgG був нижчим ($p < 0,01$) за вихідний рівень, і перевищував показники донорів. А рівень IgM не відрізнявся від передопераційного і від донорів ($p > 0,05$), концентрація IgA ($1,86 \pm 0,18$) перевищила ($p < 0,001$) вихідні дані і була нижчою за значення групи порівняння.

Важкий післяопераційний перебіг підтверджували показники ендотоксикозу (дод. В.12). Так, в загальному аналізі крові у хворих, починаючи з 1 доби до РЛ, прогресивно ($p < 0,001$) знижувалась кількість Ег та Нь, досягаючи $3,14 \pm 0,07$ та $92,6 \pm 91,1$ відповідно ($p < 0,001$) перед РЛ. Показник ШЗЕ не мав тенденції до покращення, залишаючись високим, і перед ВЛС становив $69,4 \pm 1,12$ ($p < 0,001$).

У хворих цієї групи з 1 доби відмічалось поступове достовірне зниження рівня білка до $51,3 \pm 0,79$ ($p < 0,01$) перед РЛ. Сечовина та креатинін залишались стабільно високими весь період спостереження до виконання ВЛС, достовірно не відрізняючись від рівня перед операцією ($p > 0,05$). Їх зміни, свідчили про неблагоприємний післяопераційний перебіг і підтверджували необхідність проведення повторної санації (дод. В.12).

В післяопераційному періоді показник ЛПІ мав неоднорідну динаміку, незначно ($p>0,05$) збільшившись в 1 добу, застосування оптимізованої терапії дозволило знизити його на 3 добу до $6,78\pm 0,31$ ($p<0,001$). Однак, після операції подальшої тенденції до зниження ЛПІ не спостерігалось, а перед РЛ ЛПІ збільшився до $7,35\pm 0,28$, що було нижче ($p<0,01$) показників при госпіталізації.

Рівень МСМ був на високому рівні при госпіталізації – $0,468\pm 0,007$ і залишався стабільно високим, однак, застосування оптимізованої схеми лікування дозволило незначно знизити його на 3 добу до $0,451\pm 0,08$ ($p>0,05$), але перед повторною санацією він знову зріс $0,459\pm 0,009$ ($p>0,05$) і не відрізнявся від вихідного рівня.

Показники цитопатичної гіпоксії СОНь та МтНь одразу після втручання демонстрували тенденцію до зниження і протягом 1 доби склали $6,22\pm 0,18$ та $15,2\pm 0,45$ ($p<0,001$), але на 3 добу внаслідок прогресування ГП почали зростати і перед ВЛС досягали СОНь – $7,25\pm 0,19$, МтНь – $7,25\pm 0,19$, хоча це було і нижче рівня перед операцією ($p<0,01$), дані зміни обумовлені антигіпоксичним ефектом застосованої терапії.

Зміни показників ендотоксикозу після ВЛС представлені в додатку В.12.

Як видно з наведених даних, рівень Ег не мав достовірної ($p>0,05$) тенденції до зниження після ВЛС і на 1 добу складав $3,10\pm 0,07$, на 9 добу – $3,52\pm 0,06$ ($p>0,05$), а на момент виписки перевищив вихідний рівень $3,93\pm 0,08$ ($p<0,01$), залишаючись нижче групи донорів ($p<0,01$). Рівень Нь також достовірно ($p>0,05$) не знижувався на 1 добу – $91,1\pm 1,08$, а на 5 добу був вищим ($p<0,05$), ніж перед ВЛС і складав $104,5\pm 0,37$. В подальшому відмічалась стабілізація показника, і на час виписки його рівень $122,3\pm 1,76$ наближався до норми і був вищим ($p<0,01$), ніж при поступленні. На 1 добу після ВЛС ШЗЕ незначно знизилась до $68,7\pm 0,76$, хоч не відрізнявся ($p>0,05$) від показників перед ВЛС. Однак, на 5 добу ШЗЕ достовірно ($p<0,05$) була нижчою, ніж перед ВЛС – $59,9\pm 0,88$, а на 9 добу – $46,2\pm 0,89$ ($p<0,001$), що

було нижче показника при госпіталізації. На час виписки рівень ШЗЕ ще не досягав норми, майже в 3 рази перевищуючи її – $39,4 \pm 0,75$ ($p < 0,001$). Загальний білок в основній групі залишався без достовірних ($p > 0,05$) змін після ВЛС та вже на 9 добу стрімко збільшувався до $57,3 \pm 0,81$, а на час виписки добу кількість загального білка зросла до $62,2 \pm 0,81$, переважаючи показник при поступленні з різницею ($p < 0,01$). Показники сечовини та креатиніну також залишались без змін ($p > 0,05$) після ВЛС і вже на 5 добу склали відповідно $14,9 \pm 0,61$ та $167,6 \pm 2,26$, що було нижче рівня при поступленні ($p < 0,001$). Перед випискою сечовина та креатинін були вище норми ($p < 0,05$) і відрізнялись від рівня при поступленні $8,9 \pm 0,51$ та $121,3 \pm 1,78$ відповідно з різницею ($p < 0,001$).

Поряд з іншими, визначалось значне зниження показників ендогенної інтоксикації після проведення ВЛС і санації гнійних вогнищ черевної порожнини. ЛШ на 1 добу після ВЛС знижувався з достовірною різницею ($p < 0,05$). На 5 добу після операції ЛШ знижувався ($p < 0,001$) до $4,98 \pm 0,25$. В подальшому зниження ЛШ прогресувало і на 9 добу його рівень складав $3,17 \pm 0,28$ з різницею значень ($p < 0,001$), ніж при госпіталізації. На час виписки ЛШ залишався вище норми ($1,0 \pm 0,1, p < 0,001$).

Рівень МСМ як і попередні маркери ендотоксикозу, зменшувався в післяопераційному періоді. Не дивлячись на те, що рівень МСМ на 1 добу був ще достатньо високим, без достовірної різниці ($p > 0,05$), в подальшому спостерігалась чітка тенденція до його швидкого зниження. Так, вже, починаючи з 5 доби, розрив між показниками значно збільшувався і рівень МСМ становив $0,353 \pm 0,07$ ($p < 0,001$). На 9 добу спостереження рівні МСМ продовжували знижуватись до $0,310 \pm 0,005$ ($p < 0,001$). Хоча на момент виписки рівень МСМ залишався вище норми і складав в основній групі $0,240 \pm 0,006$, ($p < 0,001$), однак, це було в 1,85 рази менше, ніж перед ВЛС (рис. 5.7).

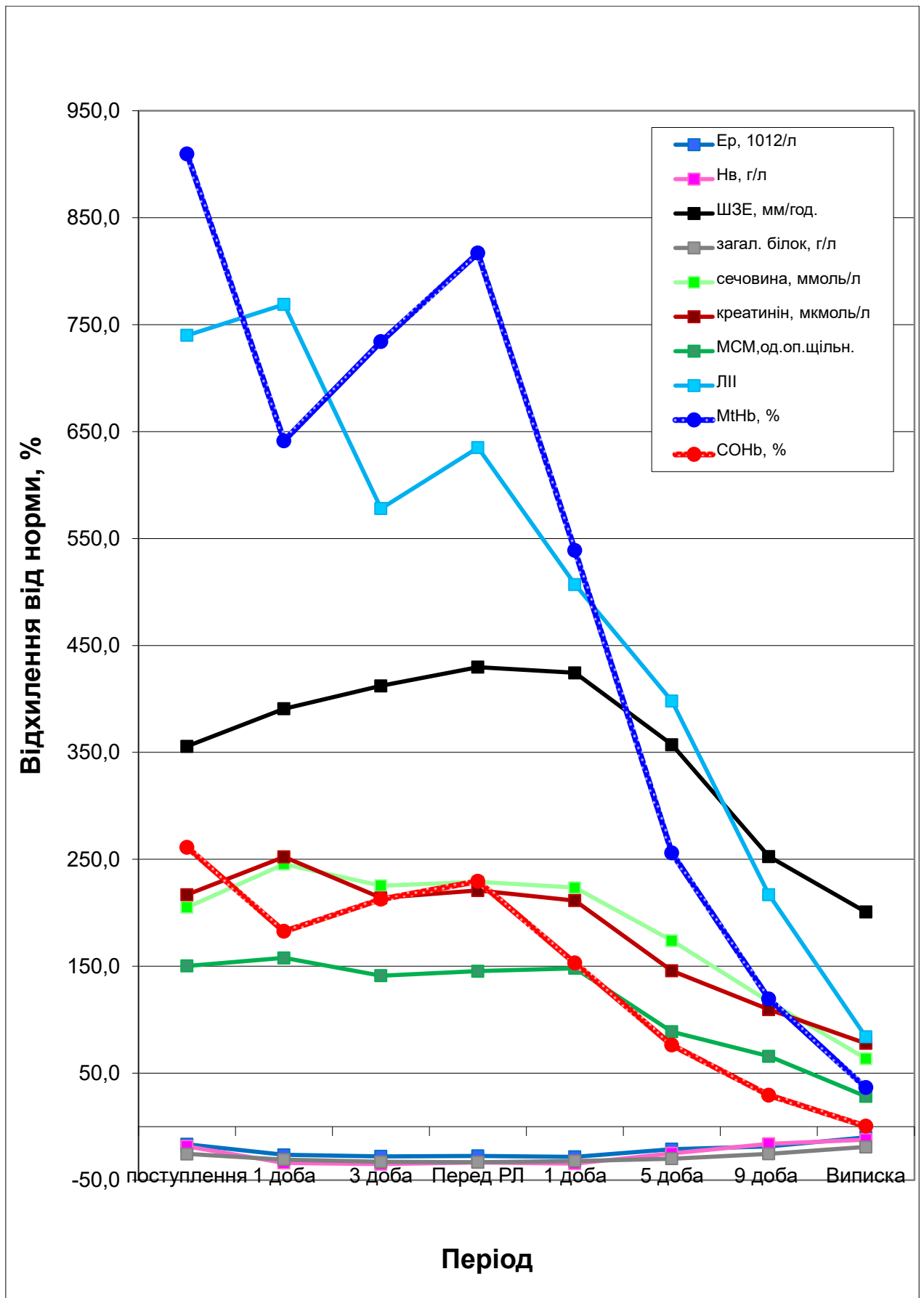


Рис. 5.7 Динаміка ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи яким виконувались ВЛС та РЛ.

Концентрації маркерів цитопатичної гіпоксії MtHb та СОНb також демонстрували швидке зниження після виконання повторного санаційного втручання достовірно ($p < 0,001$) знижувались відносно рівня перед ВЛС та при поступленні на 1 післяопераційну добу $13,1 \pm 0,35$ та $5,57 \pm 0,09$. Після операції при відсутності прогресування запалення обидва маркери знижувались, на 9 добу склали MtHb – $7,3 \pm 0,39$, СОНb – $2,85 \pm 0,08$ ($p < 0,001$), і на час виписки концентрація СОНb не відрізнялась від групи донорів ($p < 0,001$), а MtHb наближалась до норми, незначно перевищуючи її ($p < 0,05$).

В якості прикладу ефективності запропонованої схеми лікування наводимо наступний клінічний випадок.

Клінічний приклад: хворий П., 62р., І.Х. №2156 знаходився в клініці кафедри хірургії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, з 12. 04. 14р. по 28. 04. 14 р. з діагнозом: Перфорація виразки дванадцятипалої кишки, загальний гнійний перитоніт, термінальна стадія. ІХС. Гіпертонічна хвороба II стадії, атеросклеротичний кардіосклероз, СН I. Хворому після інтенсивної комплексної передопераційної підготовки на протязі 6 годин, виконане оперативне втручання: висічення перфоративної виразки, дуоденопластика, санація та дронування черевної порожнини. Була застосована оптимізована програма лікування. Під час операції окрім санації черевної порожнини розчином декаметоксину В черевну порожнину введено 200мл ліпосомальної суміші на основі препарату ліпін в дозуванні 500мг, та імунокоректор акридоноцтова кислота 250мг, в поєднанні з рекомбінантним людським імуноглобуліном Біовен – моно 25мл. З експозицією суміші в 2 години. При дронуванні черевної порожнини використані дренажні пристрої власної розробки., для створення адекватного відтоку гнійного ексудату та можливості відеолапароскопічного контролю в післяопераційному періоді. Після операції відновлення перистальтики відмічено через 36 годин після операції, активна перистальтика з'явилась через 48 годин. Загальний стан залишався важким, зберігалась гіпертермія до $38,5^{\circ}\text{C}$, живіт залишався піддутим, дефанс в мезогастрії, тахікардія до 110/хв., САТ низився до 93 мм рт. ст. лабораторні показники вказували на

прогресування ендотоксикозу та ССЗВ, вирости показники мет- і карб оксигемоглобіну, показники клітинного і гуморального імунітету вказували на розвиток вторинного імунодефіциту, по змінам цитокінового профілю діагностовано імунний параліч. На 3 добу був встановлений діагноз: післяопераційний перитоніт та виставлені показання до ВЛС. 15.04.14 р. Виконано операція: ВЛС, вскриття міжпетельного абсцесу, санація, дренажування черевної порожнини. В комплексній післяопераційній терапії продовжували застосувати метод цільової інтраочеревинної імунокорекції на 1, 2, 4 добу повторили введення ліпосомальної суміші, циклоферону і біовену-моно. Покращення загального стану відмічено з 2 доби, активна перистальтика через 48 годин. Зонд видалений на 3 добу. З 5 післяопераційної доби відбулась нормалізація температури тіла. На 8 добу після ВЛС нормалізувались всі лабораторні показники. Рана зажила первинним натягом. Хворий виписаний у задовільному стані на 16 добу з моменту госпіталізації.

5.5 Динаміка морфологічних змін очеревини та активності макрофагів очеревини на тлі використання оптимізованої тактики лікування ГП

Дослідження парієтальної очеревини, взятої під час ВЛС, у хворих з токсичною стадією ГП після проведеного лікування за оптимізованою тактикою. У всіх випадках відбулося відновлення на більшому протязі мезотеліального покриву. Запальний ексудат спостерігався лише в 2 випадках. Основою його були пухкі тонкі нитчасті фібринові маси, що містять розсіяні запалені клітинні елементи. Щільність їх в ексудаті склала 524 клітин/ мм^2 , співвідношення елементів – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити - 27%, еозинофіли - 3%, макрофаги - 62%, лімфоїдні елементи - 8%. У тканинах самої очеревини (у випадках наявності вільного ексудату) зберігалася розсіяна запальна клітинна інфільтрація, щільністю 264 клітин/ мм^2 . В той же час, на відміну від ексудату, в тканинах співвідношення клітинних елементів було трохи іншим – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити становили 14%,

еозинофіли - 6%, макрофаги - 72%, лімфоїдні елементи - 8%. Макрофаги утворювали великі групи і суцільні щільні скупчення (рис 5.8).

У цитоплазмі їх визначалися вакуолі і фагосоми. При фарбуванні альціановим синім в більшості з них візуалізувалась тонка блакитна облямівка (мантія) цитоплазми, що представляє собою шар глікозамінгліканів. В цілому, це свідчило про активізований стан макрофагів (рис 5.9).

У половині випадків початку лікування в токсичній фазі, коли ексудат в черевній порожнині був відсутній, запальна клітинна інфільтрація в тканинах практично не спостерігалась. Нерегулярно виявлялися лише одиничні активовані макрофаги і розсіяні лімфоїдні елементи, зрілі диференційовані фібробласти (рис 5.10). Але при цьому ще зберігалися ознаки набряку тканин і неповного відновлення мезотеліального покриву (рис 5.11).

При гістоморфологічному аналізі біоптатів парієтальної очеревини, взятої під час РЛ, у хворих з термінальним ГП виявлено такі зміни. У всіх випадках не відбулося відновлення мезотеліального покриву на протязі більш ніж 50% поверхні очеревини. Запальний ексудат зберігався у всіх випадках. Він представляв собою пухку, відносно тонку фібринову плівку з запальними клітинними елементами, що розташовується безпосередньо на очеревині, і фіксовану до неї вузькою щільною пластинкою фібрину. Запальні клітинні елементи в складі ексудату були представлені, в основному, поліморфноядерними нейтрофільними лейкоцитами (лише поодинокі з них з ознаками розпаду) і перитонеальними макрофагами, а також еозинофілами і лімфо-плазмоцитарними елементами (рис. 5.12).

При цьому щільність запальних клітинних елементів в ексудаті склала 1723 клітин/ мм^2 , в співвідношенні – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити - 32%, еозинофіли - 4%, макрофаги - 54%, лімфоїдні елементи - 10%. У складі ексудату, крім того, виявлялися нечисленні еритроцити, поодинокі функціонують гемокапіляри. У тканинах самої очеревини мала місце дифузна запальна клітинна інфільтрація, в частині судин визначалось крайове стояння лейкоцитів (рис 5.13).

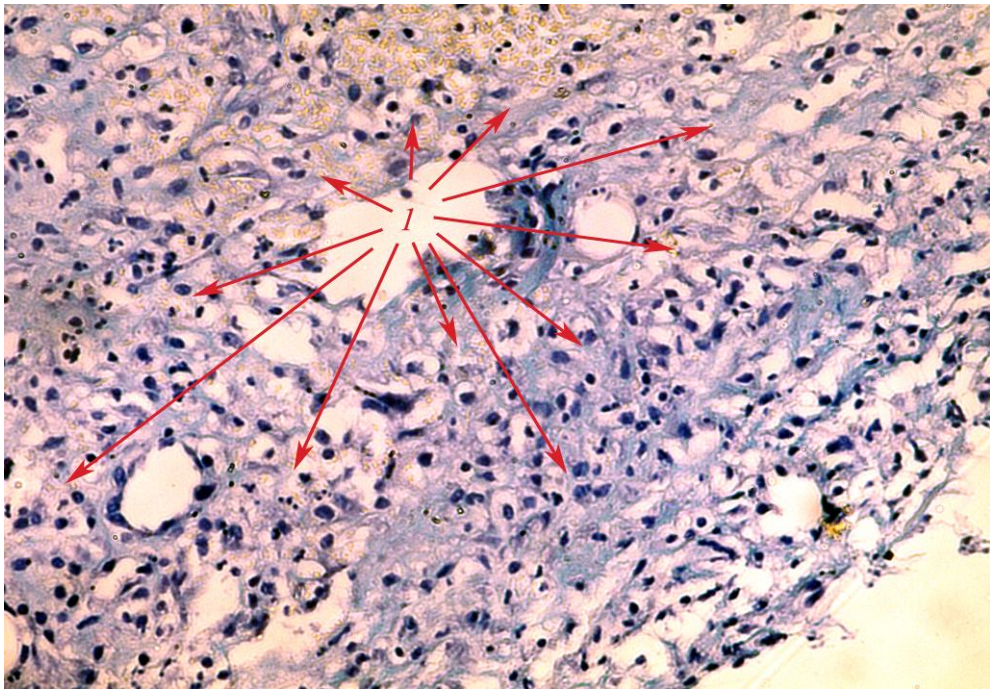


Рис 5.8. Мікропрепарат парієтальної очеревини з ділянкою великого скупчення макрофагів (1), при токсичній стадії ГП після проведеного лікування за запропонованою методикою. ГЕ x 400.

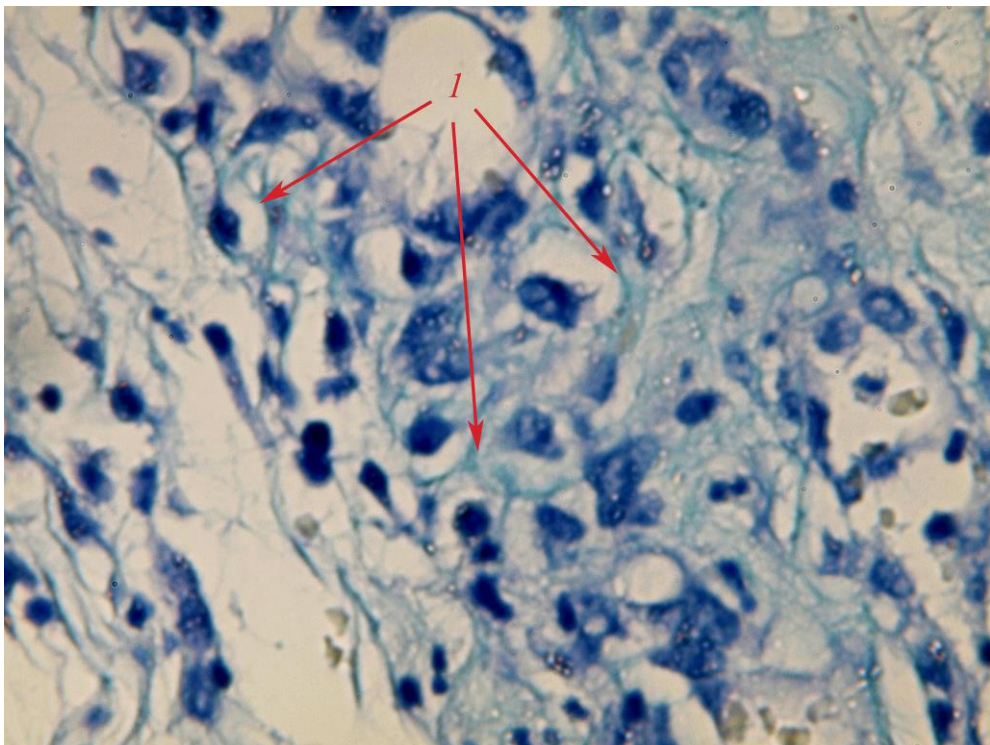


Рис 5.9. Мантія з шару глікозамінгліканів (1) в цитоплазмі макрофагів при токсичній стадії ГП після проведеного лікування за запропонованою методикою. Альціановий синій. X 1000.

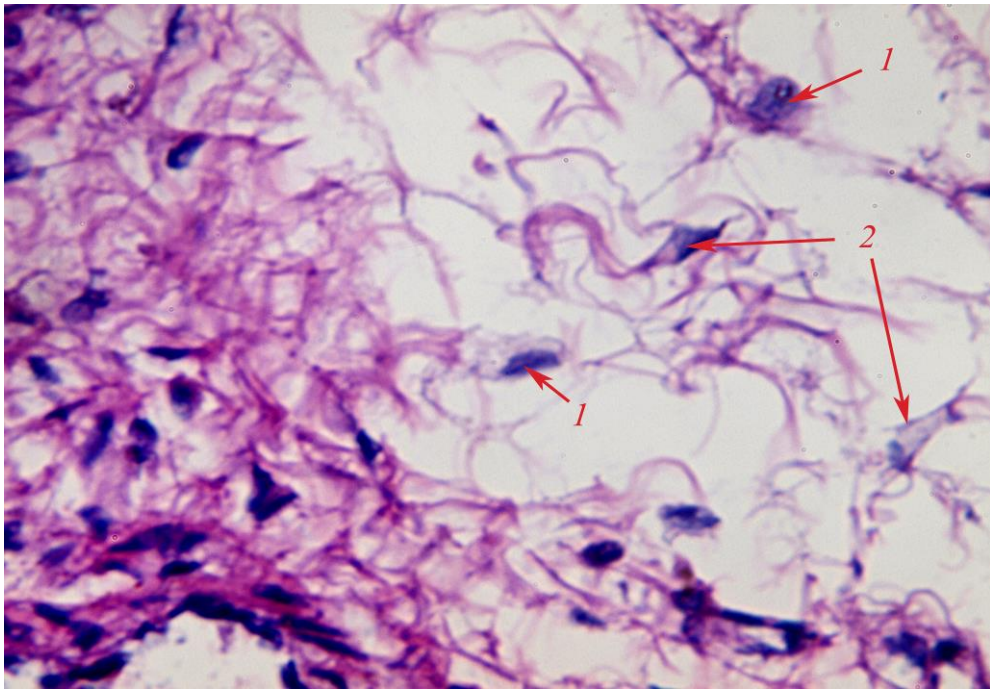


Рис 5.10. Нечислені макрофаги (1) і диференційовані фібробласти (2) в тканинах парієтальної очеревини у хворого основної групи з токсичною стадією ГП після проведеного лікування. ГЕ. x 1000.

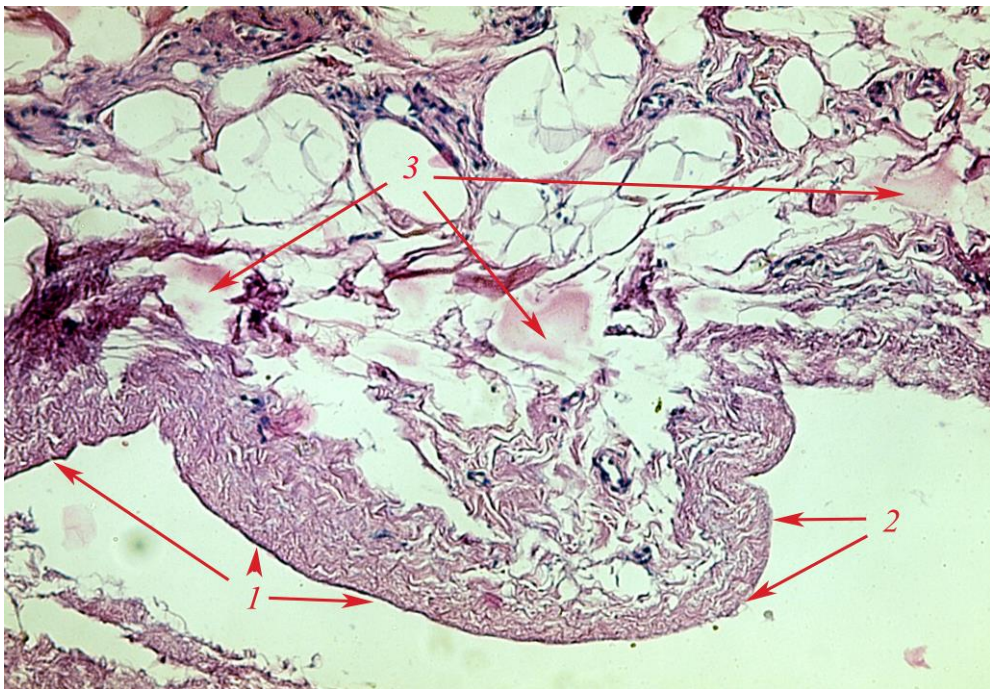


Рис 5.11. Мікропрепарат парієтальної очеревини з ділянкою відновленого мезотеліального покриву (1), ділянками неповного відновлення мезотелія (2), набряком тканин при токсичній стадії ГП після проведеного лікування за запропонованою методикою. ГЕ x100.

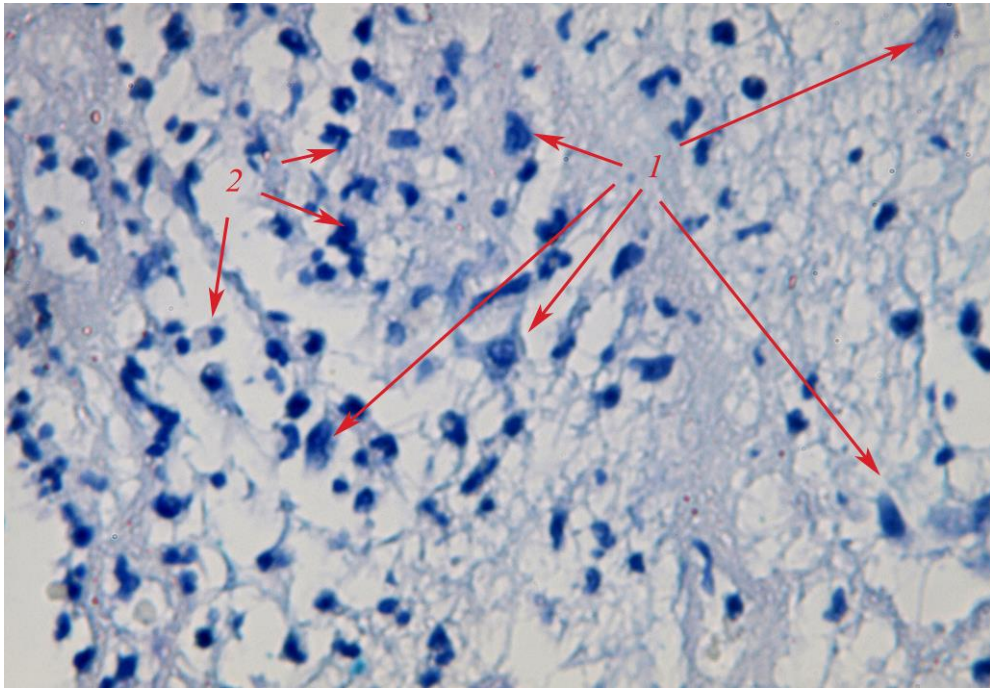


Рис. 5.12. Макрофаги (1), поліморфноядерні лейкоцити (2) у складі ексудату з перитонітом термінальної стадії після проведеного лікування за запропонованою методикою. Альціановий синій x1000.

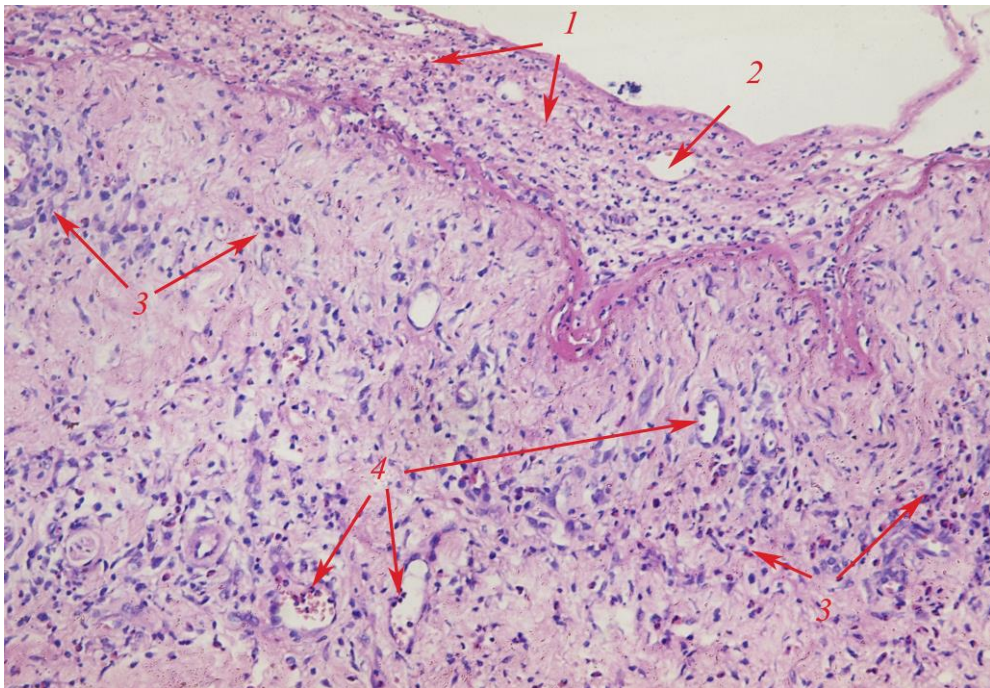


Рис. 5.13 Парієтальна очеревина у хворого основної групи з термінальною стадією ГП. Фіксована до очеревині ексудативна плівка (1) з функціонуючим знову утвореною судиною (2), запальна клітинна в тканинах очеревини (3), крайове стояння лейкоцитів у судинах гемомікроциркуляції (4). ГЕ. x 200.

Щільність її склала 532 клітин/мм², співвідношення клітинних елементів – поліморфноядерні нейтрофільні лейкоцити - 39%, еозинофіли - 4%, макрофаги - 41%, лімфоїдні елементи - 16%. Збільшені макрофаги розташовувалися невеликими групами переважно периваскулярно (рис 5.14). Таким чином, морфометричне дослідження інтраопераційних біоптатів парієтальної очеревини в динаміці перебігу розлитого ГП виявило зміну клітинного співвідношення запального інфільтрату від переважного превалювання поліморфно-ядерних лейкоцитів в докурабельному періоді до наближення їх числа до кількості макрофагів і лімфоцитів після проведення лікування за новою методикою. Тобто запальний процес з переважно ексудативно-альтеративного приймав характер ексудативно-продуктивного. А в половині випадків, при початку лікування, при токсичній стадії, у хворих ГП перебував, практично, в стадії вирішення.

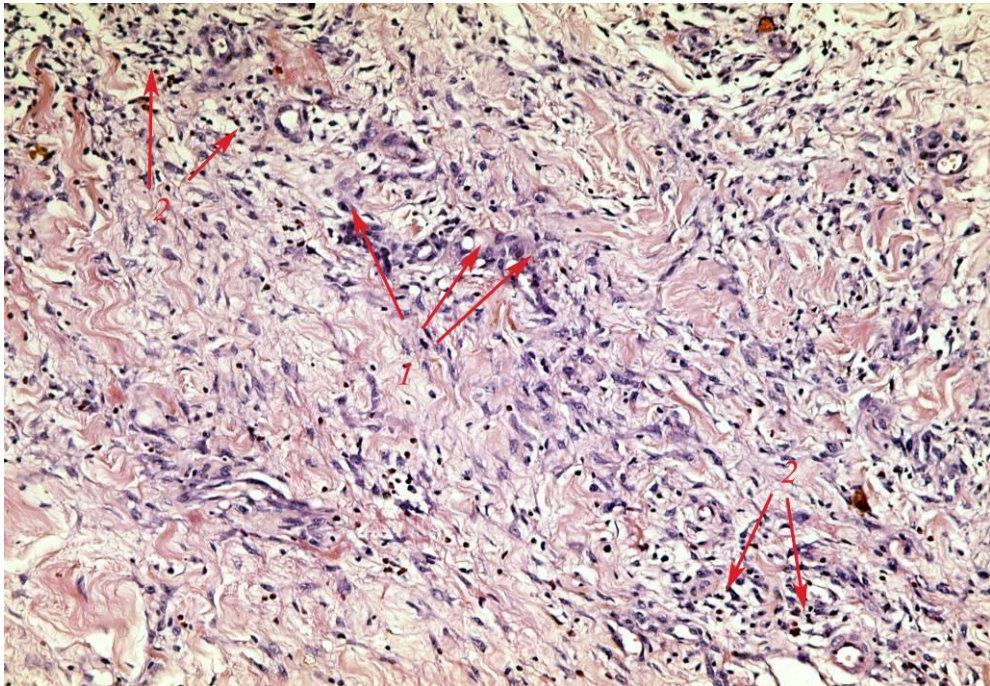


Рис 5.14. Мікропрепарат парієтальної очеревини з периваскулярним скупченням макрофагів (1), поліморфноядерною лейкоцитарною інфільтрацією (2) у хворого основної групи з термінальним ГП. ГЕ x 200.

Проаналізувавши результати лікування хворих з ГП із застосуванням

оптимізованої програми лікування, що включала в себе передопераційну діагностику стадій ГП із корекцією тривалості передопераційної підготовки відповідно до визначеної стадії, використання під час оперативного втручання локальної направленої імунокорекції ліпосомами в поєднанні з імунокорегуючою речовиною та використання вдосконалених дренажних конструкцій. У хворих, що потребували виконання повторних санацій черевної порожнини, використана двохетапна методика з початковим використанням ВЛС, і тільки при прогресуванні ГП виконання відкритої РЛ, нами встановлено наступні закономірності. Лікування ГП за такою схемою дозволило: при реактивній стадії ГП досягти задовільних результатів (швидко стабілізувати клінічні показники, досягти зменшення проявів запалення про що свідчила нормалізація показників ендотоксикозу, ССЗВ, стабілізація імунного профілю, досягнення значного покращення цитокінового профілю). При токсичній стадії ГП також отримано задовільні результати (у хворих нормалізовано клінічні показники, лабораторні маркери синдрому ендогенної токсемії та ССЗВ мали швидко динаміку зниження та на час виписки частково дійшли до нормативних показників, зміни показників імунного профілю на протязі лікування стрімко стабілізувались і на момент виписки наближались до нормативних значень, хворим з токсичною стадією не було виконано жодного повторного оперативного втручання). При термінальній стадії досягнуто покращення результатів лікування (на час виписки досягнуто клінічної ремісії, під час післяопераційного періоду відмічено тенденції до прогресивної стабілізації лабораторних показників ССЗВ, ендотоксикозу, які на час виписки швидко наближались до нормальних показників, стан імунної системи у хворих з термінальною стадією вже з 5 доби набував ознак ліквідації, вторинного імунодефіциту, і на час виписки наближався до нормального). В післяопераційному періоді нормалізація всіх вивчених показників мала прогресивний характер, при цьому вони наближались до нормальних значень перед випискою хворих.

Ознаки прогресування ГП виникли у 12 хворих, що потребувало

проведення повторних оперативних втручань. Середній термін перебування хворих на лікарняному ліжку складав $18,2 \pm 1,45$ ліжко-дні. В післяопераційному періоді летальність в основній групі складала 4,9% (померло 3 хворих). Причиною смерті хворих був розвиток СПОН на тлі важкої супутньої патології.

Таким чином, вивчивши особливості змін, клініко-лабораторних показників ендотоксикозу, ССЗВ, та імунного профілю нами встановлено, що лікування ГП з використанням оптимізованої схеми лікування на основі оцінки початкового стану імунної реактивності організму, та корекції імунного статусу протягом лікування з диференційованим підходом до вибору методу повторних оперативних санацій покращує стан хворих, забезпечує нормалізацію основних лабораторних маркерів, зменшує рівень летальності пацієнтів з термінальними формами ГП до 17,6%.

Основні положення цього розділу викладені в [36,37,40,41,129,130,133,134]

РОЗДІЛ 6

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ КОНТРОЛЬНОЇ ТА ОСНОВНОЇ ГРУП

6.1 Порівняльний аналіз показників імунно-цитокінового профілю, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної і основної групи з реактивною стадією ГП

Динаміку змін цитокінового профілю, гемодинамічно-температурних показників відображено в додатку Г.1.

Динаміка змін $t^{\circ}\text{C}$ у хворих, оперованих з приводу гнійного перитоніту у реактивну стадію, де використовувалась оптимізована схема лікування, була прискореною, ніж в контрольній групі хворих вже з 3 ($37,3\pm 0,04$, $38,1\pm 0,05$, $p<0,05$), різниця зберігалась і на 5 добу. Перед випискою показники в контрольній і основній групах не відрізнялись ($p>0,05$) між собою і групою донорів.

PS (дод. Г.1) після оперативного втручання недостовірно зростала в обох групах хворих, що пов'язано, в першу чергу, з проведенням оперативного втручання. Через 3 доби після операції різниця між показниками PS в контрольній групі хворих набувала достовірних значень, в основній групі – $88,4\pm 1,37$, а в контрольній $93,2\pm 1,84$ ($p<0,05$). Починаючи з 9 доби спостереження і під час виписки, ці значення вирівнялись ($p>0,05$). На момент закінчення госпіталізації в обох групах вони не відрізнялись від донорів.

При аналізі рівня САТ в обох групах хворих з реактивною стадією ГП під час поступлення він був нижче групи донорів ($p<0,05$) і не різнився між групами ($p>0,05$). Після операції він поступово зростав, під час виписки перевищує ($p<0,05$) вихідні дані. Достовірної різниці між контрольною і дослідною групою не спостерігалось ($p>0,05$).

При дослідженні загального аналізу крові, починаючи з 1 доби спостереження намічалась тенденція до збільшення кількості лейкоцитів у хворих контрольної і основної груп, із початком зниження на 3 добу, значення при цьому в групах не відрізнялись ($p > 0,05$). Але, починаючи з 5 доби, відмічалось зменшення ($p < 0,05$) кількості лейкоцитів у хворих основної групи в порівнянні з контрольною групою $10,9 \pm 0,45$ та $13,5 \pm 0,25$ відповідно. На 9 добу спостереження і під час виписки зберігалась достовірна ($p < 0,05$) різниця між групами. Перед випискою в контрольній групі лейкоцитоз склав $8,3 \pm 0,22$, а в основній $5,7 \pm 0,47$ ($p < 0,05$). В основній групі кількість лейкоцитів не відрізнялась від групи донорів, а в контрольній наближалась до неї. Зміни гострофазового білкового фактору СРП, та прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ТНФ- α також вказували на зменшення проявів ССЗВ (дод. Г.1).

Як видно з додатку Г.1, СРП на 3 добу спостереження в основній групі хворих знижувався ($p < 0,05$), порівнюючи з контрольною групою, до $25,4 \pm 0,42$, тоді як в контрольній групі його кількість складала $29,6 \pm 0,39$ і продовжувала інтенсивно знижуватись в основній групі з різницею між групами на 5 і 9 добу ($p < 0,01$). Перед випискою в основній групі рівень СРП ($11,2 \pm 0,32$) був нижчим ($p < 0,001$), ніж в контрольній ($17,2 \pm 0,32$).

Аналіз концентрації ІЛ-1 також дав підтвердження швидкої нормалізації цього показника при застосуванні оптимізованої схеми лікування ГП. Починаючи з 3 доби спостереження, відмічалась різниця ($p < 0,05$) в основній групі $52,4 \pm 1,32$ проти $62,6 \pm 0,82$ в контрольній. При подальшому дослідженні відмічалось зниження ІЛ-1 з достовірною різницею між групами та склав перед випискою в основній групі $22,4 \pm 0,46$, тоді як в контрольній ІЛ-1 залишався високим, і склав $34,1 \pm 0,38$ ($p < 0,01$). ІЛ-1 в основній групі досяг значень донорів ($26,5 \pm 1,22$)

Динаміка змін ТНФ- α відображала швидку ліквідацію запального процесу в черевній порожнині (додаток. Г.1). Спостерігалась тенденція до його росту від часу поступлення і одразу після операції від $87 \pm 0,86$ до

118,3±1,65 в контрольній групі і 87,5±0,88 до 116±1,32 в основній, без різниці між групами ($p>0,05$). Починаючи з 3 доби спостереження, в основній групі ТНФ- α зменшувався до 100,7±1,25 і був нижчим від 114,5±1,34 в контрольній ($p<0,05$). Більш виражена різниця була на час виписки – 83,1±0,88 в контрольній та 72,4±0,79 в основній групах ($p<0,01$), рівні основної і контрольної груп на час виписки не відрізнялись від норми.

Проводячи оцінку групи мультифункціональних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, встановлено наступні закономірності. ІЛ-2 в контрольній і основній групах мав чітку тенденцію до зростання протягом 5 діб, що відображало активну імунну відповідь на інфекційний фактор. На 1 добу різниці не виявлено ($p>0,05$), з 3 доби рівні почали відрізнятися ($p<0,05$), на 5 добу, досягнувши пікових значень в контрольній групі – 9,42±0,51, тоді як в основній – 14,4±0,71 ($p<0,05$). Після 9 доби показники обох груп знижувались до моменту виписки, залишаючись вищими в основній групі (5,46±0,33, 7,64±0,79, $p<0,05$). Також в перші 3 доби збільшувався рівень ІЛ-4 в контрольній групі, з максимумом 16,7±0,54, в той час як в основній максимальне значення спостерігалось в 1 післяопераційну добу 15,6±0,58, після чого почало знижуватись, і на 3 добу відрізнялось від контрольної групи ($p<0,05$). Зниження спостерігалось і далі в обох групах з різницею значень перед випискою (контрольна – 9,2±0,27, основна – 7,8±0,25, $p<0,05$). Динаміка більш швидкого зниження ІЛ-4 в основній групі свідчила про достатню імунну відповідь, і зупинку запалення в черевній порожнині.

Активатор цитокінової реакції ІЛ-6 у хворих з реактивною стадією ГП збільшувався в обох групах протягом 1 доби, без різниці між групами ($p>0,05$), а з 3 доби почав знижуватись. З 5 доби в основній групі демонстрував більш стрімкі темпи зниження і мав різницю з контрольною групою (контрольна – 23,4±0,92, основна – 18,7±0,92, $p<0,05$), на час виписки значення основної групи було менше показника контролю (7,4±0,72, 13,2±0,81, $p<0,01$).

Стан ініціації імунної системи та адекватність відповіді на інфекційний фактор при початкових стадіях ГП підтверджується дослідженням клітинної і гуморальної ланки імунітету. Динаміку змін імунного статусу у хворих

контрольної та основної груп з реактивною стадією ГП зображено у додатку Г.2.

Дослідження рівня Т-лімфоцитів у хворих основної і контрольної груп показало зниження їх кількості у двох групах при госпіталізації та протягом 1 післяопераційної доби без значної різниці між ними ($p>0,05$). З 3 доби визначалось стрімке збільшення рівня CD3 в основній групі $48,4\pm 0,92$, проти $44,3\pm 0,87$ у контрольній групі ($p<0,01$). Зростання в обох групах визначалось весь післяопераційний період до виписки з різницею значень між ними ($p<0,01$). На час виписки рівень Т-лімфоцитів в основній групі не відрізнявся від нормативних показників, а в контрольній наближався до них.

Субпопуляційний аналіз лімфоцитів показав зниження CD4 на момент поступлення порівняно з донорами із тенденцією до зниження на 1 добу, без відмінностей між контрольною та основною групами ($p>0,05$). Зростання CD4 в основній групі порівняно з контрольною відмічено на 3 добу ($32,5\pm 0,74$, $26,8\pm 0,69$, $p<0,001$), збільшення в основній групі тривало до 9 доби, коли сягнуло максимуму – $37,4\pm 0,92$ ($p<0,001$), проти $29,7\pm 0,62$ в контрольній. Перед випискою різниці між контрольною і основною групою не було ($p>0,05$).

Динаміка змін Т-супресорів в двох групах була неоднорідною із статистично не значимими падіннями і зростаннями, також не спостерігалось значимих відмінностей і між групами ($p>0,05$).

Співвідношення між популяціями лімфоцитів на тлі гнійного-запального процесу демонстрував ІРІ, значення якого знижувалось в контрольній і основній групах після операції як наслідок травматичного впливу оперативного втручання та інтенсивності запального процесу в очеревині, із мінімальним ІРІ $1,19\pm 0,021$ та $1,21\pm 0,032$ відповідно, без різниці між групами ($p>0,05$). З 3 доби ІРІ стрімко зростав в основній групі і складав $1,43\pm 0,03$ ($p<0,001$), збільшення ІРІ із відмінністю між групами тривало до 9 доби, досягнувши нормативних значень. На час виписки значимої відмінності між показниками контрольної і основної груп не визначалось ($1,63\pm 0,037$, $1,64\pm 0,05$, $p>0,05$).

Динаміка CD19 продемонструвала збільшення їх кількості в 1 добу в контрольній групі $25,9 \pm 0,71$, і до $25,5 \pm 0,59$ в основній порівняно з рівнем при поступленні ($22,6 \pm 0,52$, $22,3 \pm 0,5$, $p < 0,05$) з послідувачим зниженням з 3 доби, вже на 5 добу в основній групі був нижче показника контрольної ($20,9 \pm 0,53$, $23,2 \pm 0,53$, $p < 0,01$) та не відрізнявся від значень донорів ($20,6 \pm 0,8$). На 9 добу показник основної групи не змінювався, в той час, як рівень CD19 знижувався і на час виписки вони не відрізнялись ($p > 0,05$), що вказувало на швидку нормалізацію функції продукуючої ланки гуморального імунітету на тлі використання оптимізованої схеми лікування ГП.

Рівень CD16 зростав в двох групах протягом 1 доби ($p > 0,05$) з наступним зменшенням кількості клітин. На 3 добу в основній групі він ($19,1 \pm 0,41$) був нижчим від контрольної $20,7 \pm 0,31$ ($p < 0,01$). Подальше зниження продовжувалось під час усього післяопераційного періоду із різницею показників. На час виписки вони складали в контрольній групі - $17,5 \pm 0,32$, основній - $15,8 \pm 0,31$, ($p < 0,05$). Значення основної групи при цьому не відрізнялись від донорів, що доводило вплив імуномодулятора на клітинний імунітет із нормалізацією його функції.

Аналізуючи зміни CD25, констатовано, як і в попередньо визначених популяціях лімфоцитів, їх кількість при з реактивній стадії в обох групах зростала на 1 і 3 добу, сягаючи максимуму - $46,8 \pm 0,52$ в основній групі та $45,7 \pm 0,55$ в контрольній, але при цьому в обох групах різниці не було ($p > 0,05$). З 5 доби в обох групах CD25 поступово зменшувались, і на час виписки в основній групі досягнули мінімуму $40,8 \pm 0,35$ ($p < 0,01$), що було вище норми, порівнюючи з донорами ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,05$) без статистичної достовірності в обох групах спостереження ($p > 0,05$). Ці зміни відображали можливість створення пулу активних ініційованих лімфоцитів, через вплив цільового імуномодельюючого засобу, але на тлі збереження компенсаторних можливостей організму, цей процес не був настільки показним.

Аналізуючи вплив оптимізованого лікування на пул CD95, виявлено, що його значення в основній і контрольних групах на час госпіталізації не

відрізнялись ($p > 0,05$), демонструючи аналогічний характер змін і значних відмінностей не спостерігалось до 9 доби, коли в основній групі знижувався більш інтенсивно (контрольна - $7,10 \pm 0,03$, основна – $6,84 \pm 0,04$, $p < 0,05$). При закінченні лікування в основній групі був нижчим за контрольну ($p < 0,01$), але рівень маркера в обох досліджуваних групах переважав групу донорів ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$).

Прослідкувавши за змінами концентрацій Ig у хворих з реактивною стадією ГП, встановлено, що використання направленої імунокорекції не впливало на динаміку і на рівні IgA, IgM в основній групі хворих, протягом спостереження її показники не мали статистично значимих відмінностей ($p > 0,05$) від контрольної групи, і на час виписки вони досягли значень донорів. Відсутність суттєвого впливу запропонованої терапії, на нашу думку, зумовлена достатніми компенсаторними можливостями імунної системи при реактивній стадії ГП, коли виникає ініціація гуморальної відповіді на інфекційний фактор, і ця відповідь носить достатній характер.

Тенденція визначена при аналізі IgG, вказувала на підйом концентрації даного фактору в обох групах одразу після операції. З 3 доби IgG почав знижуватись, стрімко в основній групі проти контрольної ($15,3 \pm 0,25$, $17,1 \pm 0,31$, $p < 0,05$), зберігаючи динаміку до зниження протягом часу після операції. В момент виписки в основній групі ($8,8 \pm 0,24$) був нижчим значень контрольної ($10,7 \pm 0,25$, $p < 0,01$), не відрізняючись від групи порівняння ($p > 0,05$).

Порівняльний аналіз показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної та основної груп з реактивною стадією ГП у ході застосування методів традиційної та оптимізованої терапії дозволив встановити наступні закономірності (дод. Г.3).

Стан цитопатичної гіпоксії демонстрували патологічні сполуки гемоглобіну – COHb, MtHb. Кількість обох факторів при госпіталізації була підвищеною в усіх групах без різниці між ними ($p > 0,05$).

Рівень СОНb знизився протягом 1 доби в обох групах, але в основній більш інтенсивно – $3,42 \pm 0,02$, проти $3,84 \pm 0,04$ в контрольній ($p < 0,01$). Швидка динаміка зниження в основній групі продовжувалась і на 3 добу ($p < 0,01$). На 5 добу різниця значень між контрольною і основною групою зменшилась ($p < 0,05$) і зберігалась до 9 доби. На час виписки в двох групах він не відрізнявся від нормативного і не мав різниці між собою ($1,96 \pm 0,03, 2,05 \pm 0,06$, $p > 0,05$). Рівень МtНb перевищував нормативні значення в 3,5 рази в контрольній і основній групах без різниці між ними ($p > 0,05$). Протягом 1 доби він знижувався без різниці між групами ($p > 0,05$). На 3 добу в основній групі вже значно відрізнявся від контрольної – $3,75 \pm 0,04$ ($p < 0,01$), тенденція до більш швидкого зниження в основній групі зберігалась протягом всього післяопераційного періоду і на момент виписки він досяг норми і залишався нижче контрольної групи ($p < 0,05$).

Про більш сприятливий післяопераційний перебіг в основній групі свідчив ряд клінічних та лабораторних показників: ШЗЕ знижувалась, але різниця спостерігалась з 5 доби, коли в контрольній групі вона перевищувала нормальні показники, сягаючи $38,2 \pm 0,72$ тоді, як в основній групі була на рівні $34,1 \pm 0,55$ ($p < 0,05$). На час виписки ШЗЕ в основній відрізнялась від контрольної і складала $26,8 \pm 0,47$, тоді як в контрольній групі $30,7 \pm 0,48$ ($p < 0,05$). Кількість Ег в обох групах не відрізнялась протягом усього терміну лікування ($p > 0,05$). Рівень Нb був вищим в основній групі і продовжував відрізнятися з 5 доби спостереження ($p < 0,05$).

Про швидше відновлення синтезуючої функції печінки свідчило збільшення кількості загального білку в крові у хворих основної групи: так, з 5 доби його рівень склав $62,3 \pm 0,55$, тоді як в контрольній був нижчим ($p < 0,05$), і склав $60,1 \pm 0,69$. На момент виписки кількість загального білка зросла до $69,12 \pm 0,78$, що було вище ніж в контрольній ($p < 0,05$).

Показники сечовини і креатиніну значно підвищувались в 1 добу в обох групах без достовірної різниці ($p > 0,05$). В подальшому рівні зменшувались: так сечовина вже з 3 доби була менше в основній групі – $10,9 \pm 0,37$ ($p < 0,05$),

значима відмінність ($p < 0,05$) в подальшому зберігалась весь термін лікування, на час виписки рівень сечовини не відрізнявся від рівня групи донорів. Значення креатиніну в контрольній та основній групах не відрізнялись, але на 5 добу креатинін – $111,7 \pm 1,89$ в основній групі був нижчим ($p < 0,05$), ніж в контрольній групі. Протягом 9 доби і на час виписки в основній групі залишався нижчим ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою.

Дослідження динаміки змін показника ЛШ у хворих основної групи і порівняння їх з контрольною групою відмічались наступні зміни (дод. Г.3). ЛШ при поступленні хворих був високим і складав $5,13 \pm 0,15$ у контрольній групі та $5,37 \pm 0,16$ в основній, що не відрізнялось ($p > 0,05$). Після операції на 1 добу мало місце підвищення рівня ЛШ в обох групах без значимої різниці ($p > 0,05$), з наступним його зниженням. На 9 добу ЛШ в основній групі знижувався до $2,38 \pm 0,142$, тоді, як в контрольній, зниження цього показника досягав $3,29 \pm 0,34$ ($p < 0,05$), на момент виписки ЛШ в основній групі досягнув нормативних значень, і достовірно ($p < 0,05$) відрізнявся від контролю.

Визначення МСМ в контрольній і основній групах показало, що перед операцією МСМ були вищими від норми як в контрольній, так і в основній групах, і складав $0,309 \pm 0,002$ і $0,310 \pm 0,003$ відповідно, без достовірної різниці ($p > 0,05$). Відмічалась тенденція до росту цього показника до 1 доби в обох групах без різниці між ними ($p > 0,05$), це пов'язано з проведенням оперативного втручання, руйнуванням захисних бар'єрів, які починали формуватись, та масивним всмоктуванням токсинів очеревиною. На 9 добу рівень МСМ знижувався в основній групі більш інтенсивно в порівнянні з контрольною – $0,209 \pm 0,002$ і $0,237 \pm 0,002$ ($p < 0,05$). На час виписки рівень в основній групі МСМ не відрізнявся від донорів, і був нижчим від контрольної.

Таким чином, проаналізувавши показники ендотоксикозу, імунітокінового профілю та цитопатичної гіпоксії у хворих основної і контрольної груп, що мали реактивну стадію ГП, виявлено, що оптимізована терапія в порівнянні з традиційною забезпечує зниження ШЗЕ на 14,6%, стабілізуються показники білково-синтезуючої та детоксикаційної функції

нирок і печінки (знижується креатинін на 11%), забезпечує зниження ЛП на 57%, концентрацій МСМ на 9,7%, нормалізує рівні СОНb і МtНb на 5 і 9 добу. Створюються умови для прискороного зниження рівня лейкоцитів на 45,6%, гострофазових прозапальних факторів СРП на 53,6%, ІЛ-1 на 52,2%, ТНФ- α на 14,8%, виконує корегуючий вплив на динаміку протизапального ІЛ-4, знижуючи його рівень на 17,9%, та багатофункціональних ІЛ-2 (зростає на 40%), ІЛ-6 (знижується на 78,8%). Запропонована схема сприяє збільшенню кількості Т-лімфоцитів до показників донорів на 9 добу, прискорюючи динаміку зростання Т-хелперів, нормалізує показники ІРІ на 5 добу, відновлює активність і зменшує кількість НК- клітин на 10,8%, збільшує протягом лікування активованих лімфоцитів, що мають високоафінний рецептор до ІЛ-2, на 5 добу, забезпечує стрімке зниження рівня CD95 та IgG на 21,6%. Не виявлено значного впливу на гемодинамічно-температурні показники (PS, САТ, $t^{\circ}\text{C}$), рівень Ег, в імунограмі суттєві зміни не знайдені при дослідженні рівня Т – супресорів, В – лімфоцитів, рівня IgA, IgM.

6.2 Порівняльний аналіз показників імуно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної і основної групи з токсичною стадією ГП

Показники цитокінового профілю та маркери ССЗВ, в порівнянні з реактивною стадією ГП не демонстрували таких стрімких змін. Динаміку їх відображено в додатку Д.4.

Температурно-гемодинамічні показники в контрольній і основній групах на момент поступлення і протягом 1 доби мали спільну динаміку і не відрізнялись ($p>0,05$). З 3 доби $t^{\circ}\text{C}$ у хворих основної групи оперованих з приводу токсичної стадії ГП, була нижчою, ніж в контрольній групі хворих ($37,5\pm 0,05$, $38,15\pm 0,05$, $p<0,001$), достовірна різниця зберігалась і з 5 по 9 добу. Перед випискою вони в контрольній і основній групах не відрізнялись ($p>0,05$) між собою і групою донорів.

PS (дод. Г.4) – в обох групах зберігалась тахікардія. Тільки через 5 діб різниця між групами набувала достовірних значень: в основній групі – $84,5 \pm 2,17$, а в контрольній $91,5 \pm 2,05$ ($p < 0,05$), відмінність зберігалась і на 9 добу. Перед випискою різниці між показниками контрольної і основної групи не спостерігалось ($p > 0,05$). На момент закінчення госпіталізації PS в обох групах не мали різниці з донорами.

Дослідження показало, що рівень САТ в обох групах під час поступлення він був нижче показника донорів ($p < 0,05$) та не різнився між групами ($p > 0,05$). Після операції він поступово зростав, набувши на 3 добу спостереження різниці ($98,5 \pm 2,19$, $105,7 \pm 2,31$, $p < 0,05$), яка зберігалась і далі, і на момент виписки САТ в основній групі перевищував ($p < 0,05$) значення контрольної. Різниці контрольної і основної груп порівняно з донорами не спостерігалось ($p > 0,05$).

Кількість лейкоцитів в 1 добу збільшувалась у хворих контрольної і основної груп, із початком зниження на 3 добу, значення при цьому в групах не відрізнялись ($p > 0,05$). З 3 доби відмічалось достовірне зменшення ($p < 0,01$) кількості лейкоцитів у хворих основної групи в порівнянні з контрольною групою $15,3 \pm 0,21$ та $16,4 \pm 0,19$ відповідно. На 5 і 9 доби спостереження і під час виписки зберігалась достовірна ($p < 0,05$) різниця між групами. Перед випискою в контрольній групі показник склав $8,1 \pm 0,31$, а в основній $7,1 \pm 0,25$ ($p < 0,05$).

Зміни гострофазового білкового фактору СРП та прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ТНФ- α також вказували на зменшення проявів ССЗВ (дод. Г.4).

Як видно з додатку Г.4, СРП на 3 добу спостереження в основній групі хворих достовірно ($p < 0,05$) знижувався, порівнюючи з контрольною групою до $28,4 \pm 0,47$, $30,1 \pm 0,42$ відповідно, і продовжувала інтенсивно знижуватись в основній групі з різницею між групами на 5 і 9 добу ($p < 0,001$). На час виписки хворих в основній групі рівень СРП ($14,2 \pm 0,27$) був нижчим ($p < 0,001$), ніж в контрольній ($18,3 \pm 0,49$).

Досліджуючи динаміку ІЛ-1, встановлено, що вже з 3 доби спостереження відмічалась різниця ($p < 0,001$) в основній групі $92,7 \pm 1,02$ проти $99,4 \pm 0,73$ в контрольній групі. При подальшому дослідженні відмічалось зниження ІЛ-1 з різницею між групами та склав перед випискою в основній групі $44,5 \pm 0,37$, тоді як в контрольній показник залишався вищим - $53,8 \pm 0,79$ ($p < 0,001$). ІЛ-1 в обох групах залишався вищим за значення донорів ($26,5 \pm 1,22$, $p < 0,001$).

Динаміка змін ТНФ- α доказувала ефективність направленої імуноткорекції, прогресивною його нормалізацією (дод. Г.4). Ріст концентрації ТНФ- α спостерігався під час госпіталізації і одразу після операції до $162,9 \pm 3,79$ в контрольній групі і $158,4 \pm 3,94$ в основній без різниці між ними ($p > 0,05$). Вже з 3 доби спостереження ТНФ- α в основній групі прогресивно зменшувався до $141,5 \pm 2,95$ і був нижчим від $154,1 \pm 3,57$ в контрольній ($p < 0,05$). Більш виражена різниця спостерігалась з 9 доби ($p < 0,001$). На час завершення лікування – $97,2 \pm 2,16$ в контрольній та $84,8 \pm 2,59$ в основній групах ($p < 0,001$), показники основної не відрізнялись від донорів ($p > 0,05$).

Досліджуючи зміни мультифункціональних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, виявлено, що фактор інтеграції лімфоцитів ІЛ-2 в контрольній і основній групах зменшувався одразу після операції, без різниці між групами ($p > 0,05$). А з 3 доби при неускладненому перебігу починав зростати і відрізнятися ($p < 0,001$), на 5 добу досягнувши пікових значень, в контрольній групі – $7,46 \pm 0,51$, а в основній – $13,8 \pm 0,52$ ($p < 0,001$). З 9 доби рівень ІЛ-2 в обох групах зменшувався до моменту, залишаючись вищими в основній групі ($5,37 \pm 0,34$, $8,5 \pm 0,51$, $p < 0,001$). Концентрація ІЛ-4 протягом 1 доби в контрольній групі, зменшувалась з мінімальним рівнем $30,6 \pm 0,61$, і тільки з 3 доби почав зростати. В той час, як в основній, навпаки, зростав до $44,5 \pm 0,86$, після чого знижувався, і на 3 добу відрізнявся від контрольної ($p < 0,01$), перевищуючи його. Різноспрямований рух спостерігався до 5 доби, а далі в обох групах ІЛ-4 знижувався з різницею значень перед випискою (контрольна – $29,7 \pm 0,67$, основна – $23,9 \pm 0,34$, $p < 0,001$). Динаміка підйому в 1 добу і

подальшого зниження ІЛ-4 в основній групі, свідчила про максимальну стимуляцію імунної відповіді, з припиненням інфекційного процесу в очеревині.

Активатор цитокинової реакції ІЛ-6 у хворих з токсичною стадією ГП, збільшувався в обох групах протягом 1 доби післяопераційного періоду, без достовірної різниці між групами ($p > 0,05$), а з 3 доби почав знижуватись, при цьому показник основної групи демонстрував більш стрімке зниження і відрізнявся від показника контрольної групи (контрольна – $37,2 \pm 0,84$, основна – $32,4 \pm 0,76$, $p < 0,001$), на час виписки значення основної групи було менше показника контрольної ($22,3 \pm 0,87$, $25,4 \pm 0,52$, $p < 0,01$).

Максимальне напруження клітинної і гуморальної ланки імунної відповіді характерні для хворих з токсичною стадією ГП, з наступним різким пригніченням її в ранньому післяопераційному періоді, і формуванням ознак тяжкого вторинного імунодефіциту, який повільно регресує при неускладненому перебігу ГП. Всі ці зміни імунного статусу відображені в додатку Г.5.

Дослідження рівня Т-лімфоцитів у хворих основної і контрольної груп показало зниження їх кількості при госпіталізації та протягом 1 доби без різниці між групами ($p > 0,05$). З 3 доби визначалось продовження зменшення рівня CD3 контрольній групі до $30,3 \pm 0,51$ проти сповільнення падіння у основній ($p < 0,001$). Для основної групи зростання розпочалось з 5 доби, а в контрольній з 9 доби з різницею між ними ($p < 0,001$). На час виписки рівень Т-лімфоцитів в основній групі склав $49,5 \pm 0,53$, а в контрольній був значно нижчим і становив $36,7 \pm 0,52$ ($p < 0,001$).

Дослідження субпопуляцій лімфоцитів (дод. Г.5) показало, що для CD4 були характерні ті ж процеси, що і для загальної популяції Т – лімфоцитів: зниження CD4 на момент поступлення порівняно з показниками донорів, із тенденцією до зниження в обох групах до 3 доби, і зростання рівня в основній групі з 5 доби, а в контрольній з 9 доби із суттєвими відмінностями між групами з третьої доби після операції ($p < 0,01$).

Перед завершенням лікування спостерігалась різниця між контрольною і основною групою ($29,4 \pm 0,63$, $34,3 \pm 0,61$, $p < 0,001$). Динаміка змін Т-супресорів в двох групах була спільною із статистично значимими падіннями до 3 доби із мінімумом для контрольної групи – $20,6 \pm 0,19$, та $21,2 \pm 0,17$ для основної. Та різноспрямованим рухом популяцій на 5-у, 9-у добу і перед випискою. Слід зауважити, що різниця між групами спостерігалась тільки на 5 добу, і більше відмінностей виявити не вдалось ($p > 0,05$). Співвідношення між популяціями лімфоцитів на тлі гнійного запального процесу демонстрував ІРІ, значення якого знижувалось в контрольній і основній групах після операції, як наслідок травматичного впливу оперативного втручання та інтенсивності запального процесу в очеревині, із мінімальним ІРІ $1,03 \pm 0,01$ та $1,06 \pm 0,021$ відповідно, без різниці між групами ($p > 0,05$). З 5 доби ІРІ стрімко зростав в основній групі і складав $1,24 \pm 0,03$ ($p < 0,001$) збільшення показника із відмінністю між групами тривало до моменту виписки, досягнувши значень донорів в основній групі. На час виписки ІРІ в основній групі був вищим за значення контрольної ($1,45 \pm 0,04$, $1,28 \pm 0,01$, $p < 0,001$).

Оцінюючи зміни продукуючої ланки гуморального імунітету – В-лімфоцитів, виявлено збільшення їх кількості в 1 добу в контрольній групі $29,7 \pm 0,54$, і до $29,2 \pm 0,50$ в основній порівняно з рівнем при госпіталізації ($27,7 \pm 0,3$, $p < 0,01$; $29,2 \pm 0,50$ $p < 0,05$) з послідувачим зниженням з 3 доби в основній нижче показника контрольної ($26,3 \pm 0,45$, $29,3 \pm 0,62$, $p < 0,001$), більш інтенсивне зниження CD19 в основній групі визначалось весь період лікування і на час виписки показники груп відрізнялись ($25,1 \pm 0,45$, $21,9 \pm 0,57$, $p < 0,05$), доказуючи швидку нормалізацію функції продукуючої ланки гуморального імунітету на тлі використання оптимізованої схеми лікування ГП.

Оцінюючи динаміку CD16, встановлено їх зменшення в контрольній групі протягом 1 доби, і, навпаки, зростання його в основній ($p > 0,001$). На 3 добу в основній групі рівень клітин почав знижуватись на тлі досягнення бактерицидного ефекту, але залишався вищим значень контрольної $21,7 \pm 0,31$,

($p < 0,05$). В контрольній групі показник зростав до 5 доби, і теж починав знижуватись. Подальше зниження продовжувалось під час усього післяопераційного періоду, із різницею показників. На час виписки вони склали в контрольній групі - $19,2 \pm 0,37$, основній – $16,5 \pm 0,51$ ($p < 0,001$). Значення основної групи при цьому не відрізнялись від донорів, що доказувало вплив імуномодулятора на клітинну ланку імунної відповіді із нормалізацією її функції.

Кількість лімфоцитів (дод. Г.5) CD25, на протязі 1 доби після оперативного втручання зменшувалась в двох групах, сягаючи мінімуму на 1 добу, без різниці між групами ($p > 0,05$). З 3 доби показник в основній групі порівняно з контрольною прогресивно збільшувався, з максимумом на 5 добу – $44,5 \pm 0,69$ ($p < 0,001$), що було більше значень при госпіталізації та поступово зменшувалась, починаючи з 9 доби. На 9 добу зберігалась відмінність значень ($p < 0,001$). На час виписки в обох групах CD25 зменшувались, достовірно відрізняючись ($32,1 \pm 0,49$, $37,4 \pm 0,48$, $p < 0,001$), що для основної групи було вище норми, порівнюючи з донорами ($35,2 \pm 0,8$, $p < 0,05$). Ці зміни відображали можливість створення пулу активних ініційованих лімфоцитів, через вплив цільового імуномодулюючого засобу, і, таким чином, це убезпечувало від подальшого прогресування інфекційного фактору в черевній порожнині.

Аналізуючи вплив оптимізованого лікування на пул CD95, виявлено, що його значення в основній і контрольних групах на час госпіталізації не відрізнялись ($p > 0,05$), демонструючи аналогічний характер змін, маючи значиму відмінність вже на 3 добу ($8,11 \pm 0,031$, $7,91 \pm 0,02$, $p < 0,05$), в подальшому в основній групі знижуючись більш інтенсивно і під час завершення госпіталізації (контрольна – $7,41 \pm 0,022$, основна – $7,19 \pm 0,041$, $p < 0,001$) був достовірно нижчим, але рівень маркера в обох досліджуваних групах переважав значення донорів ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$).

Прослідкувавши за змінами концентрацій Ig (дод. Г.5) у хворих з токсичною стадією ГП, встановлено, що використання направленої імунокорекції мало значний вплив на динаміку і на рівні IgA, IgM, IgGv

основній групі хворих, протягом всього лікування.

Тенденція, визначена при аналізі IgG та IgM вказувала на підйом концентрації даних факторів в контрольній групі протягом перших 3 діб з максимумом $24,3 \pm 0,45$ і $4,39 \pm 0,19$ відповідно, в той час як в основній зростання тривало лише протягом 1 доби, а далі показники поступово знижувались, на 3 добу складаючи $21,9 \pm 0,39$, ($p < 0,001$) та $3,84 \pm 0,19$, ($p < 0,05$). У випадку неускладненого післяопераційного перебігу різниця між групами зберігалась до моменту виписки IgG ($17,6 \pm 0,32$, $14,1 \pm 0,51$, $p < 0,001$) та IgM ($2,86 \pm 0,21$, $1,84 \pm 0,21$, $p < 0,01$), що вказувало кращу функцію гуморальної ланки імунітету, на тлі застосування направленої локальної імунорегуючої терапії.

Аналізуючи зміни концентрацій IgA, виявлено, що в контрольній групі концентрація знижувалась до 3 доби, в основній тільки протягом перших 24 годин, зростаючи з 3 доби, коли між групами виникла значима різниця ($1,08 \pm 0,05$, $1,48 \pm 0,06$, $p < 0,001$), зберігаючи динаміку до зростання протягом всього часу після оперативного втручання. В момент завершення лікування показник основної групи ($2,21 \pm 0,11$) був вище значень контрольної ($1,78 \pm 0,11$, $p < 0,01$), не відрізняючись від донорів ($p > 0,05$).

Токсична стадія ГП характеризується наростанням ендогенної інтоксикації порівняно з реактивною стадією: у хворих наростають явища цитокінового дисбалансу з формуванням переходу стадії імунініціації в стадію імунodefекту, а в післяопераційному періоді на тлі операційної травми та руйнування захисних бар'єрів виникненням імунопаралітичної стадії імунного дистресу. Динаміка імунного статусу також вказує на початкові прояви вторинного імунodefіциту, які тільки з часом погіршуються.

Кількісні зміни СОНь і МтНь, маркерів цитопатичної гіпоксії були підвищеними в обох групах при поступленні, не відрізняючись між собою. Рівень СОНь знизився з вірогідною різницею на 3 добу в основній групі до $3,1 \pm 0,01$ проти $3,85 \pm 0,10$ в контрольній ($p < 0,01$). Стрімке зниження в основній групі продовжувалась і на 5 добу ($p < 0,01$), коли рівень досягнув значень

донорів і не відрізнявся від них. На 9 добу різниця значень між контрольною і основною групою зросла ($p < 0,001$). Перед випискою показник в основній групі був нижчим від норми і від показника контрольної ($2,2 \pm 0,06$, $1,83 \pm 0,06$, $p > 0,05$). Рівень MtHb перевищував значення донорів в 6 разів в контрольній і основній групах без різниці між ними ($p > 0,05$). Протягом 1 доби він знижувався інтенсивніше в основній групі ($p < 0,01$). На 3 добу в основній групі вже значно відрізнявся від контрольної – $4,29 \pm 0,11$ ($p < 0,001$) аналогічний темп зниження в основній групі зберігалася протягом всього післяопераційного періоду і на момент виписки MtHb досяг норми і залишався нижче контрольної ($p < 0,01$).

На більш позитивний перебіг захворювання (дод. Г.6) у хворих основної групи вказували лабораторні показники ендотоксикозу: рівень ШЗЕ знижувався, але різниця спостерігалась з 5 доби, коли в контрольній групі він складав $48,1 \pm 0,72$ тоді, як в основній був на рівні $39,7 \pm 0,65$ ($p < 0,05$). На час виписки значення ШЗЕ в основній відрізнялось від контрольної і складало $31,7 \pm 0,52$, в той час як в контрольній групі $37,4 \pm 0,47$ ($p < 0,01$). Рівень Eг в обох групах хворих не відрізнявся протягом усього терміну лікування ($p > 0,05$). Рівень Hb мав тенденцію до зниження протягом 1 доби, в контрольній продовжив падіння і на 3 добу, на відміну від основної групи. І з 3 доби він був вищим в основній групі ($p < 0,05$) і продовжував відрізнятися весь період спостереження ($p < 0,001$), на час виписки в основній групі не відрізняючись від донорів.

Про швидке відновлення синтезуючої функції печінки свідчило збільшення кількості загального білку в крові у хворих основної групи: так з 5 доби його рівень склав $62,3 \pm 0,55$, тоді як в контрольній цей показник був достовірно нижчим ($p < 0,05$) і склав $59,7 \pm 0,64$. На момент виписки кількість загального білка зросла до $66,1 \pm 0,59$, що було вище ніж в контрольній групі ($p < 0,05$).

Показники гепато-ренальної дисфункції (сечовина і креатинін) погіршувались (зростали) в 1 добу в обох групах без різниці ($p > 0,05$). З 3 доби показники зменшувались: креатинін вже з 3 доби був менше в основній групі – $152,7 \pm 0,94$ ($p < 0,01$), відмінність ($p < 0,001$) в подальшому зберігалась весь термін лікування, на час виписки рівень креатиніну перевищував значення донорів ($p < 0,001$) і був нижчим за рівень контрольної. Значення сечовини в контрольній та основній групах не відрізнялись при поступленні і перші 5 післяопераційних діб, але на 9 добу рівень ($9,3 \pm 0,32$) в основній групі був нижчим ($p < 0,01$), ніж в контрольній. Перед випискою в основній групі залишався нижчим ($p < 0,01$) в порівнянні з контрольною, і не відрізнявся від донорів ($6,3 \pm 0,26$, $p > 0,05$).

Аналізуючи зміни ЛШ в основній групі і порівнюючи їх з контрольною, відмічались наступні зміни (дод.Г.6). ЛШ при госпіталізації був збільшеним в 7 разів в обох групах і становив $7,11 \pm 0,085$ у контрольній групі та $7,14 \pm 0,087$ в основній, що не відрізнялось ($p > 0,05$). На 1 добу мало місце підвищення рівня ЛШ в обох групах без різниці ($p > 0,05$) між ними. На 3 добу ЛШ в основній групі знижувався більш інтенсивно до $5,94 \pm 0,39$ тоді, як в контрольній значення становило $7,12 \pm 0,24$ ($p < 0,05$), не відрізняючись від рівня при госпіталізації. Статистично значима відмінність збільшувалась і на момент виписки ЛШ в основній групі наближався до значень донорів, і відрізнявся ($p < 0,01$) від контрольної, перевищуючи норму в 2 рази.

Зростання рівня МСМ в 1 добу спостерігалось в обох групах без різниці між ними ($p > 0,05$). Вже на 3 добу спостереження рівень МСМ знижувався в основній групі більш інтенсивно в порівнянні з контрольною – $0,342 \pm 0,003$ і $0,391 \pm 0,002$ ($p < 0,001$). Збереження стрімкого зниження концентрації МСМ в основній групі продовжувалась і на 5-у, 9-у добу. На час виписки рівень МСМ в основній групі наближався до рівня донорів, незначно перевищуючи їх ($p < 0,05$), і був значно нижчим від контролю ($p < 0,001$).

Таким чином, проаналізувавши показники імунно-цитокінового профілю, ССЗВ, цитопатичної гіпоксії та ендотоксикозу у хворих основної і

контрольної груп, що мали токсичну стадію ГП, виявлено що оптимізована терапія забезпечує зниження ШЗЕ на 17,9%, креатиніну - 15,3%, сечовини - 44,4%, ЛП – 51,4%, концентрацій МСМ – 20,4%, нормалізацію рівнів СОНb і МtНb на 9 добу. Відбувається прискорена нормалізація на 9 добу гемодинамічно-температурних показників (PS, t°C, САТ) та лабораторних маркерів ССЗВ: зменшуються гострофазові прозапальні фактори СРП на 28,8%, ІЛ-1–20,8%, ТНФ-α – 14,6%, визначається корегуючий вплив на динаміку протизапального ІЛ-4 (зростає на 1 добу в основній групі до 44,5±0,86, проти зниження в контрольній групі до 30,6±0,61), та багатофункціональних ІЛ-2 (зростає на 58,2%), ІЛ-6 (знижується на 18%). Лікувальна схема сприяє збільшенню кількості CD3 на 34,8%, прискорюючи динаміку зростання Т-хелперів на 16,6%, ІРІ на 16,9%, НК- клітин на 16,3%, збільшує протягом лікування число CD25 на 16,5%, забезпечує зниження рівня CD95, виконує оптимізуючу роль для продукуючої ланки гуморального імунітету (знижує рівень CD19 на 14,3%), рівень IgG, IgM зменшується на 24,8% та 55,4% відповідно, а IgA збільшується на 24,1%.

Не виявлено значного впливу на рівень Eг, в імунограмі суттєві зміни не знайдені при дослідженні рівня CD8.

6.3 Порівняльний аналіз показників імуно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної і основної групи з термінальною стадією ГП

Цитокіновий профіль, гемодинамічно-температурні показники, маркери ССЗВ відображали декомпенсацію серцево-судинної системи, терморегулюючої функції та виражений цитокіновий дисбаланс, із виснаженням протизапальних та мультифункціональних цитокінів в порівнянні з попередніми стадіями перитоніту. Динаміку змін показників ССЗВ відображено в додатку Г.7.

Гемодинамічно-температурні показники в контрольній і основній

групах на момент поступлення і протягом 9 діб мали спільну динаміку і не відрізнялись ($p > 0,05$). На 9 добу $t^{\circ}\text{C}$ у хворих основної групи, була нижчою, ніж в контрольній ($36,8 \pm 0,09$, $37,1 \pm 0,05$, $p < 0,05$), але на час виписки контрольна і основна групи не відрізнялись ($p > 0,05$) між собою і донорами.

PS (дод. Г.7) на 1 добу в обох групах несуттєво зростала, і з 3 доби починала знижуватись без різниці між групами ($p > 0,05$). Тільки через 9 діб після операції різниця між групами набувала відмінності, в основній – $79,5 \pm 1,76$, а в контрольній $85,2 \pm 1,82$ ($p < 0,05$), різниця між ними зберігалась і на час виписки ($p > 0,05$). На момент закінчення госпіталізації PS в основній групі не мала різниці з донорами.

Аналізуючи зміни САТ в обох групах хворих виявлено, що під час госпіталізації він був нижче донорів ($p < 0,001$) та не різнився між групами ($p > 0,05$). Після операції САТ повільно збільшувався в двох групах, на 9 добу спостереження набуваючи різниці ($114,5 \pm 2,32$, $120,3 \pm 2,54$, $p < 0,05$). Різниця значень зберігалась і далі, на момент виписки САТ, в основній групі перевищував ($p < 0,05$) значення контрольної. Різниці основної групи порівняно з донорами не спостерігалось ($p > 0,05$), в той час як в контрольна була нижчою за них.

Динаміка рівня лейкоцитозу демонструвала збільшення кількості лейкоцитів у хворих контрольної і основної груп, після виконання оперативного втручання із початком зниження на 3 добу, значення при цьому в групах не відрізнялись ($p > 0,05$). З 3 доби відмічалось достовірне зменшення ($p < 0,05$) кількості лейкоцитів у хворих основної групи в порівнянні з контрольною $16,1 \pm 0,41$ та $17,5 \pm 0,39$ відповідно. На 5 і 9 добу спостереження та на час виписки зберігалась достовірна ($p < 0,05$) різниця між ними. Перед випискою в контрольній групі показник склав $9,3 \pm 0,26$, а в основній $8,1 \pm 0,42$ ($p < 0,05$).

Динаміка СРП, та прозапальних цитокінів ІЛ-1 та ТНФ- α вказували на найвищий ступінь прояву ССЗВ, із формуванням паралітичної стадії імунного дистрес - синдрому (дод. Г.7).

Як видно з додатку Г.7, СРП на 5 добу спостереження в основній групі хворих знижувався ($p < 0,05$), порівнюючи з контрольною до $32,5 \pm 0,31$, тоді як в контрольній його кількість складала $37,4 \pm 0,32$ і продовжувала інтенсивно знижуватись в основній з різницею між групами на 9 добу ($p < 0,01$). На час виписки в основній групі рівень СРП ($20,1 \pm 0,35$) був нижчим ($p < 0,01$), ніж в контрольній ($25,3 \pm 0,36$).

Прозапальний ІЛ-1 був різко збільшеним в двох групах під час госпіталізації і демонстрував тенденцію до зростання протягом перших 24 годин без значної різниці між ними ($p > 0,05$). На 3 добу ІЛ-1 знижувався з різницею ($p < 0,001$) між основною групою $130,3 \pm 1,52$ проти $140,4 \pm 1,35$ в контрольній. При подальшому дослідженні відмічалось зниження ІЛ-1 з різницею між групами і перед випискою в основній концентрація була $61,7 \pm 1,17$, тоді як в контрольній групі хворих залишалась значно вищою – $84,5 \pm 1,67$ ($p < 0,001$). В обох групах ІЛ-1 залишався мінімум в 3 рази вищими за значення донорів ($26,5 \pm 1,22$, $p < 0,001$).

Динаміка змін ТНФ- α доказувала ефективність направленої імунокорекції, прогресивною нормалізацією показника (дод. Г.7) в основній групі. Ріст концентрації ТНФ- α спостерігався під час поступлення і 3 доби після операції до $292,8 \pm 3,92$ в контрольній групі, тоді як в основній концентрація знижувалась до $274,7 \pm 3,45$ з різницею між ними ($p < 0,001$). Весь період спостереження ТНФ- α в основній групі прогресивно зменшувався і перед випискою досяг $119,1 \pm 1,98$ і був нижчим від $159,6 \pm 1,74$ в контрольній ($p < 0,001$). Рівні обох груп при цьому були значно вищими від донорів ($p < 0,001$).

Досліджуючи зміни мультифункціональних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, виявлено, що ІЛ-2 в контрольній і основній групах зменшувався одразу після проведення оперативного втручання, без різниці між групами ($p > 0,05$). А з 3 доби при неускладненому перебігу починав зростати і показники відрізнялись

($p < 0,001$), на 5 добу, досягнувши пікових значень, в контрольній групі – $6,38 \pm 0,27$, тоді як в основній – $10,52 \pm 0,21$, $p < 0,001$. З 9 доби рівень ІЛ-2 зменшувався до моменту виписки, залишаючись вищими в основній групі ($4,22 \pm 0,24$, $6,75 \pm 0,21$, $p < 0,001$). Концентрація ІЛ-4 в контрольній групі, зменшувалась протягом 3 діб з мінімумом $22,1 \pm 0,39$, і тільки з 5 доби починала зростати, демонструючи повільне відновлення реактивності. В той час, як в основній концентрація знижувалась тільки протягом 24 годин, із стрімким зростанням на 3 добу до $33,4 \pm 0,61$, після чого почав знижуватись, відрізняючись від показника контрольної групи ($p < 0,001$), перевищуючи його. Різноспрямований рух спостерігався до 9 доби, а далі в обох групах ІЛ-4 знижувався з різницею значень перед випискою (контрольна – $27,9 \pm 0,63$, основна – $23,8 \pm 0,41$, $p < 0,01$). Падіння концентрації в 1 добу і подальший стрімкий підйом ІЛ-4 на 3 добу в основній групі, свідчили про відновлення реактивності імунної системи після використання локальної направленої імунокорекції.

Активатор цитокинової реакції ІЛ-6 у хворих з термінальною стадією ГП, також мав тенденцію до зниження перед операцією і післяопераційному періоді в обох групах, підтверджуючи наявність імунопаралічу, без достовірної різниці між групами ($p > 0,05$). В контрольній групі падіння тривало до 3 доби з мінімальним значенням $21,4 \pm 0,35$, в той час, як в основній концентрація ІЛ-6 зростала на 3 добу до $26,5 \pm 0,65$ ($p < 0,001$). Показник основної групи демонстрував пікові значення на 5 добу $30,9 \pm 0,71$, на відміну від контрольної, в якій максимум досягався лише на 9 добу. З 9 доби і до виписки в обох групах ІЛ-6 знижувався, перед випискою значення основної було достовірно менше показника контрольної групи ($23,8 \pm 0,41$, $27,9 \pm 0,63$, $p < 0,01$).

Виснаження клітинної і гуморальної ланки імунної відповіді визначаються у хворих з термінальною стадією ГП, із виникнення важкого вторинного імунодефіциту, який триває протягом всього післяопераційного періоду. Динаміка імунного статусу у хворих з термінальною стадією ГП відображена в додатку Г.8.

Аналізуючи зміни рівня CD3 у хворих основної і контрольної груп встановлено різке зниження їх кількості у обох групах при госпіталізації та протягом 3 діб після без значної різниці між ними ($p>0,05$). З 5 доби визначалось швидке зростання рівня CD3 основній групі до $35,4\pm 0,44$, проти незначного зростання у контрольній ($p<0,001$). На 9 добу зберігався швидкий темп зростання в основній з різницею між групами ($p<0,001$). На час виписки рівень Т-лімфоцитів в основній групі склав $42,4\pm 0,60$, а в контрольній був значно нижчим і становив $34,8\pm 0,52$ ($p<0,001$).

Т-хелпери (CD4) демонстрували ті ж тенденції, що і основна популяція Т-лімфоцитів: зниження CD4 на момент поступлення порівняно з показниками донорів, із тенденцією до зниження в обох групах до 3 доби, і стрімке зростання рівня в основній групі з 5 доби, а в контрольній з 9 доби із суттєвими відмінностями між ними з 5 доби ($p<0,001$). На час завершення госпіталізації спостерігалась різниця між контрольною і основною групою ($31,8\pm 0,52$, $26,5\pm 0,57$, $p<0,001$). Зміни рівня Т-супресорів протягом післяопераційного періоду мали різну динаміку, в контрольній групі вони зростали до 3 доби з максимальним значенням $25,6\pm 0,32$, формуючи імуносупресивний тип імунограми, в той час, як в основній, їх кількість знижувалась до 3 доби, із статистично значимим падінням до $-21,7\pm 0,28$ ($p<0,001$). Різноступовий рух популяції Т-лімфоцитів спостерігався на 5-у, 9-у добу і перед випискою, в контрольній групі рівень знижувався, а в основній зростав. На час виписки показники обох груп не відрізнялись ($22,3\pm 0,41$, $23,7\pm 0,47$, $p>0,05$).

Співвідношення між популяціями лімфоцитів на тлі гнійного запального процесу демонстрував ІРІ, значення якого знижувалось в контрольній і основній групах після операції, та протягом 3 діб в контрольній до $0,76\pm 0,01$, а в основній, досягнувши мінімального значення в 1 добу, на 3 добу практично не змінювався ($0,94\pm 0,02$, $p<0,001$), різко зростаючи на 5 добу. На 5-у і 9-у добу ІРІ в основній групі, перевищував контрольну. На час виписки ІРІ основної групи залишався вищим за контрольну ($1,34\pm 0,03$, $1,18\pm 0,03$, $p<0,01$).

Аналізуючи зміни рівня CD19, виявлено зменшення їх кількості перед операцією та протягом 1 доби в контрольній до $21,3 \pm 0,18$ і $23,1 \pm 0,24$ в основній, причому в основній вони знижувались повільніше ($p < 0,05$). З 3 доби відмічено різке зростання CD19 у хворих основної групи вище показника контрольної ($29,4 \pm 0,35$, $29,3 \pm 0,62$, $p < 0,001$). На 5 добу рівні мали різноспрямовану динаміку: в основній розпочалось зниження, а в контрольній продовжував зростати набуваючи максимуму $28,6 \pm 0,34$ ($p < 0,05$). На 9-у добу і на час виписки показники обох груп мали тенденцію до зниження з більшою інтенсивністю в основній ($26,3 \pm 0,33$, $23,2 \pm 0,31$, $p < 0,05$), доказуючи позитивну динаміку відновлення функції продукуючої ланки гуморального імунітету після використання оптимізованої схеми лікування ГП.

Оцінюючи динаміку змін CD16, встановлено їх зменшення в контрольній групі протягом перших 3 діб до $10,9 \pm 0,34$, в той час як в основній на 3 добу рівень вже почав своє відновлення ($12,5 \pm 0,32$, $p < 0,05$). З 5 доби в обох групах продовжилось збільшення кількості CD16 із різницею між ними ($p < 0,05$). В момент закінчення лікування показник основної досяг норми, а в контрольній був нижчим за неї ($15,9 \pm 0,64$, $14,1 \pm 0,41$, $p < 0,05$). Така динаміка рівня CD16 доводила здатність локальної імунокорекції стабілізувати клітинну ланку імунітету.

Кількість CD25 на протязі 1 доби після оперативного втручання зменшувалась в двох групах, сягаючи мінімуму, без різниці між ними ($p > 0,05$). З 3 доби CD25 в основній групі порівняно з контрольною прогресивно збільшувалась, продовжуючи зростати весь період лікування з максимумом на час виписки – $37,1 \pm 0,47$ ($p < 0,05$), що було більше значень при госпіталізації, та контролю – $32,7 \pm 0,44$. Ці зміни відображали можливість створення пулу активних ініційованих лімфоцитів через вплив цільового імуномодельючого засобу, і, таким чином, це забезпечувало від подальшого прогресування інфекційного фактору в черевній порожнині.

Досліджуючи ефект впливу оптимізованої схеми лікування на величину CD95, виявлено, що його значення в основній і контрольних групах на час

госпіталізації не відрізнялись ($p > 0,05$), демонструючи аналогічний характер змін, з статистичною відмінністю на 5 добу ($8,1 \pm 0,04$, $7,81 \pm 0,04$, $p < 0,001$), в подальшому показник в основній групі знижувався більш інтенсивно і під час виписки (контрольна – $7,62 \pm 0,05$, основна – $7,29 \pm 0,07$, $p < 0,01$) був достовірно нижчим, але рівень маркера в обох досліджуваних групах переважав показники донорів ($4,7 \pm 0,51$, $p < 0,001$).

Прослідкувавши за змінами концентрацій Ig у хворих з токсичною стадією ГП, встановлено, що використання направленої імунотерапії при термінальній стадії ГП мало значний вплив на динаміку і на рівні IgA, IgM, IgG в основній групі хворих.

Вивчаючи зміни концентрацій IgA, виявлено, що в контрольній групі концентрація знижувалась до 3 доби, в основній тільки протягом перших 24 годин, починаючи зростати з 3 доби, коли показники мали вірогідну різницю ($0,62 \pm 0,05$, $0,96 \pm 0,06$, $p < 0,05$), і в подальшому зростаючи весь післяопераційний період. На час виписки показник основної групи ($1,83 \pm 0,09$) був вище значень контрольної ($1,33 \pm 0,13$, $p < 0,01$), не досягаючи рівня донорів ($p < 0,05$).

Аналіз IgG та IgM вказував на зниження концентрацій даних факторів в контрольній групі протягом перших 5 діб з максимальним зниженням до $7,6 \pm 0,27$ і $0,89 \pm 0,11$ відповідно, в той час як в основній групі падіння концентрацій тривало лише до 3 доби, а далі показники зростали, на 5 добу складаючи $11,2 \pm 0,23$ ($p < 0,001$) та $1,32 \pm 0,12$ ($p < 0,05$). У випадку неускладненого післяопераційного перебігу різниця між групами зберігалась до моменту виписки IgG ($9,3 \pm 0,29$, $13,4 \pm 0,27$, $p < 0,001$) та IgM ($1,24 \pm 0,14$, $1,84 \pm 0,14$, $p < 0,05$), що вказувало відновлення гуморальної ланки імунітету в післяопераційному періоді на тлі застосування направленої локальної імунотерапії.

Для термінальної стадії ГП характерні найважчі прояви ендогенної токсемії для хворих є типовим цитокіновий дисбаланс з формуванням стадії імунотерапії імунного дистрес-синдрому, стан клітинної та гуморальної

ланки імунітету відповідає важкому вторинному імунодефіциту, зумовленому цитокіновим дисбалансом, виснаженням факторів відповіді на тлі прогресування перитоніту та важкою операційною травмою.

Дослідження показників ендотоксикозу (дод. Г.9) вказувало на втрату компенсаторних детоксикаційних можливостей організму на момент госпіталізації: рівень ШЗЕ продовжував зростати до 3 доби в групах спостереження з максимальними значеннями в основній $67,4 \pm 1,18$ та $68,7 \pm 1,07$ в контрольній, з 5 доби неухильно знижувався, але різниця спостерігалась тільки на 9 добу, коли в контрольній складав $48,4 \pm 0,87$ тоді, як в основній групі цей ШЗЕ була на рівні $44,2 \pm 0,64$ ($p < 0,05$). На час виписки ШЗЕ в основній відрізнялось від контрольної і становило $37,1 \pm 0,69$, в той час як в контрольній $41,5 \pm 0,79$ ($p < 0,01$). Рівень Ег в обох групах хворих не відрізнялось протягом усього терміну лікування ($p > 0,05$). Рівень Нб знижувався протягом 3 діб, і лише на 5 добу зростав з більшою інтенсивністю в основній групі $109,7 \pm 1,29$, а в контрольній – $103,4 \pm 1,21$ ($p < 0,05$), і продовжував відрізнятись весь період спостереження ($p < 0,01$), на час завершення лікування в основній групі переважаючи показник контрольної ($130,7 \pm 2,05$, $117,1 \pm 1,74$, $p < 0,01$).

Повільне відновлення синтезуючої функції печінки було характерним для хворих контрольної групи, про що свідчило збільшення кількості загального білку в крові на 9 добу, тоді як у хворих основної він почав зростати з 5 доби, коли його рівень склав $54,7 \pm 0,82$, цей показник був вищим від контрольної $50,3 \pm 0,68$, ($p < 0,01$). На момент виписки кількість загального білка в основній групі зросла до $62,5 \pm 0,97$, що було вище контролю. ($p < 0,01$).

Показники гепато-ренальної дисфункції (сечовина і креатинін) погіршувались (зростали) в 1 добу в обох групах без різниці ($p > 0,05$) між ними. З 3 доби показники зменшувались, і на 5 добу були нижчими від рівня при госпіталізації, але не відрізнялись між групами. На 9 добу, показники креатиніну і сечовини були менше в основній групі – $133,4 \pm 2,34$ ($p < 0,05$) та $11,2 \pm 0,61$ ($p < 0,05$) відповідно.

Відмінність зберігалась і на час виписки: рівень креатиніну був нижчим за значення контрольної групи ($121,8 \pm 2,18$, $p < 0,01$), і був вище донорів, значення сечовини в основній групі залишалось нижчим ($8,1 \pm 0,55$, $p < 0,01$) в порівнянні з контрольною, і перевищувало значення донорів ($p < 0,01$).

Визначення ЛШ у в основній групі з термінальною стадією ГП показало, що порівнюючи його значення з донорами відмічалось (дод. Г.9) різке зростання ЛШ при госпіталізації в обох групах - $8,39 \pm 0,11$ у контрольній та $8,4 \pm 0,12$ в основній, і вони між собою не відрізнялись ($p > 0,05$). На 1 добу мало місце підвищення рівня ЛШ із зниженням на 3 добу, без різниці ($p > 0,05$) між групами. На 5 добу ЛШ в основній групі знижувався більш інтенсивно до $5,12 \pm 0,21$, тоді як в контрольній його значення становило $5,95 \pm 0,20$ ($p < 0,05$). Різниця зберігалась протягом всього періоду госпіталізації і на момент виписки показник в основній групі складав – $1,82 \pm 0,19$, в той час як в у контрольній – $2,64 \pm 0,18$ ($p < 0,05$).

Оцінюючи динаміку маркера ендотоксикозу МСМ, виявлено, що в контрольній і основній групах перед операцією він був вищим від донорів і збільшувався в 1 добу без різниці між групами ($p > 0,05$). Вже на 3 добу спостереження рівень МСМ знижувався в основній більш інтенсивно в порівнянні з контрольною групою ($0,425 \pm 0,014$ і $0,471 \pm 0,009$, $p < 0,05$). Збереження стрімкого зниження концентрації МСМ в основній групі продовжувалась і на 9-у добу та перед завершенням госпіталізації, коли рівень МСМ в основній групі становив $0,231 \pm 0,012$, і був значно нижчим від контрольної ($p < 0,01$).

Оцінка динаміки показників цитопатичної гіпоксії СОНв і МтНв показала, що вони були підвищеними при госпіталізації, не відрізняючись між групами. Рівень СОНв знизився з вірогідною різницею на 1 добу після операції в основній групі до $5,34 \pm 0,12$, проти $6,52 \pm 0,21$ в контрольній ($p < 0,01$). Зниження кількості в основній продовжувалось і на 9 добу ($p < 0,05$), коли рівень досягнув значень донорів і не відрізнявся від них. Перед випискою в основній групі він не відрізнявся від норми і від контрольної ($2,1 \pm 0,21$,

2,45±0,19, $p>0,05$). МtНб значно перевищував нормативні значення при поступленні в контрольній і основній групах без різниці між ними ($p>0,05$). Після оперативного втручання він знижувався прогресивно в основній групі ($p<0,001$). На 3 добу також відрізнявся від контрольної – 7,5±0,25, 9,2±0,34 ($p<0,05$), зниження МtНб в основній групі продовжувалось і на 5 добу, але з 9 доби та перед випискою рівень не відрізнявся від значень контрольної групи ($p>0,05$), не маючи різниці з донорами.

Порівнявши показники імунно-цитокінового профілю, ССЗВ, цитопатичної гіпоксії та ендотоксикозу у хворих основної і контрольної груп, що мали термінальну стадію ГП, виявлено, що оптимізована терапія забезпечує зниження ШЗЕ на 11,8%, креатиніну - 8,7%, сечовини - 27,1%, ЛП – 45,1%, концентрацій МСМ – 25,1%, нормалізацію рівнів СОНб і МtНб на момент закінчення стаціонарного лікування (2,3±0,19, 2,1±0,21). Відбувається прискорена нормалізація на 9 добу гемодинамічно-температурних показників (PS, $t^{\circ}\text{C}$, САТ) та лабораторних маркерів ССЗВ: спостерігається зменшення гострофазових прозапальних факторів: СРП на 25,9%, ІЛ-1 – 36,9%, ТНФ- α – 34%, виявлено корегуючий вплив на динаміку протизапального ІЛ-4 (зростає на 3 добу в основній групі до 33,4±0,61, проти зниження в контрольній групі до 22,1±0,39), та багатофункціональних ІЛ-2 (зростає на 60,1%), ІЛ-6 (знижується на 21,5%). Розроблені методики сприяють збільшенню кількості CD3 на 21,8%, прискорюючи динаміку зростання Т-хелперів на 20%, ІРІ на 13,3%, НК- клітин на 13,6%, збільшують протягом лікування число CD25 на 13,5%, забезпечують зниження рівня CD95, виконують оптимізуючу роль для продукуючої ланки гуморального імунітету (знижує рівень CD19 на 13,4%), рівень IgG, IgM зростає на 44,1% та 48,4% відповідно, а IgA збільшується на 37,6%.

Не виявлено значного впливу на рівень Ег, в іммунограмі суттєві зміни не знайдені при дослідженні рівня CD8.

6.4 Порівняльний аналіз показників імуні-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної і основної групи яким виконувались повторні оперативні втручання

Аналіз отриманих даних по проведенню оперативного лікування хворих з ГП за розробленими методиками показав значні переваги перед загальноприйнятим способом, але, так як і в контрольній групі хворих, спостерігалось прогресування ГП, яке потребувало повторних оперативних втручань. Але на відміну від контрольної групи хворих, де традиційні РЛ були проведені у 14 хворих (21,53%), в основній групі хворих у 12 хворих (19,67%) першим етапом виконано ВЛС і тільки 5 хворих потребували потім традиційних відкритих РЛ. Загалом, 16 хворим контрольної групи виконано 17 РЛ, а 12 хворим основної – тільки 5 традиційних РЛ (8,1%).

На відміну від контрольної групи, де 5 хворим було проведено по дві РЛ, в основній жоден хворий не потребував повторної РЛ.

Стан вираженого цитокінового дисбалансу і прогресування ССЗВ простежувався у хворих контрольної і основної груп, у яких спостерігалось прогресування перитоніту, після виконання первинного оперативного втручання. Динаміку змін цитокінового профілю маркерів ССЗВ, гемодинамічно-температурних показників відображено в додатку Г.10.

Після проведеного першого втручання гемодинамічно-температурні показники свідчили про розвиток ССЗВ як в контрольній, так і в основній групах. Як видно з додатку Г.10, у всіх хворих $t^{\circ}\text{C}$ на протязі 3 діб після залишалась високою без різниці ($p>0,05$), а перед РЛ в контрольній групі наближалась до показників при госпіталізації і складала $38,6\pm 0,06$, в той час як в основній групі тільки $38,0\pm 0,07$ ($p<0,05$). Динаміка зниження тахікардії після операції в обох групах була не вираженою, і не відрізнялась до часу проведення РЛ ($p>0,05$). Перед РЛ або ВЛС тахікардія в обох групах зберігалась на високому рівні $114,8\pm 2,74$ в контрольній та $107,4\pm 2,41$ в основній ($p>0,05$).

Впродовж післяопераційного періоду САТ залишався низьким і на 3 добу складав $86,8 \pm 1,73$ в контрольній групі та $88,9 \pm 1,75$ в основній ($p > 0,05$). Перед РЛ гемодинаміка дещо покращувалась в основній і не відрізнялась від показників при поступленні в контрольній, хоча суттєвої різниці між групами не спостерігалось ($84,6 \pm 1,88$, $88,5 \pm 1,56$, $p > 0,05$).

Дослідження рівня лейкоцитів показало, що він залишався підвищеним без значної різниці між групами ($p > 0,05$), перед виконанням повторного втручання, повертаючись до вихідного рівня, що свідчило про постійну персистенцію гнійного процесу в черевній порожнині.

Як видно з наведених даних в додатку Г.10 до часу РЛ відмічалось наростання показників СРП, ІЛ – 1 та ТНФ- α як в основній, так і в контрольній групі хворих, хоча цей процес в основній протікав повільніше завдяки застосуванню локальної направленої імунокорекції без достовірної різниці. Показники СРП та ІЛ-1, та ТНФ- α у хворих основної групи були перед ВЛС достовірно нижчими, ніж в контрольній, і складали відповідно $40,2 \pm 0,42$ ($p < 0,01$), $140,2 \pm 1,67$ ($p < 0,001$) та $292,6 \pm 3,12$ ($p < 0,001$). Мультифункціональні цитокіни ІЛ-2, ІЛ-6 та протизапальний ІЛ-4, у всіх хворих, де первинна операція не досягла бажаного результату, доводили виникнення імунопаралічу, і тотальної ареактивності організму, мали чітку тенденцію до зниження протягом всього терміну перед виконанням РЛ. В основній групі падіння було повільнішим і перед виконанням ВЛС, ці фактори були вищими (ІЛ-2 – $2,84 \pm 0,15$ ($p < 0,01$); ІЛ-4 – $22,1 \pm 0,43$ ($p < 0,001$); ІЛ-6 – $24,1 \pm 0,45$ ($p < 0,001$)) ніж в контрольній групі.

Після РЛ та ВЛС показники ССЗВ в контрольній були вищими, ніж у хворих основної групи. Так, $t^{\circ}\text{C}$ у хворих контрольної групи (додатку Г.10) приходила до норми тільки на момент завершення госпіталізації, тоді як в основній вона була нижчою ($p < 0,05$), починаючи з 5 доби, і складала $37,3 \pm 0,05$, а на 9 добу набувала нормальних показників.

Вже з 1 доби PS в основній групі був нижчим в порівнянні з контрольною ($p < 0,01$), зберігаючи цю різницю значень весь період спостереження. На час

виписки PS у хворих дослідної групи набував нормативних значень ($72,4 \pm 1,62$), тоді як в контрольній значно перевищував їх ($80,3 \pm 1,73$, $p < 0,01$).

CAT у хворих основної групи, хоча і був низьким $90,1 \pm 1,69$ на 1 добу після ВЛС, але перевищував CAT контрольної ($p < 0,01$). В подальшому CAT збільшувався з достовірною різницею у хворих основної групи і становив на 5 добу – $107,4 \pm 21,92$ ($p < 0,001$), на 9 добу – $118,5 \pm 2,17$ ($p < 0,05$) та перед завершенням госпіталізації – $124,6 \pm 2,58$ ($p < 0,05$).

Зміни цитокінів мали певну закономірність і носили наступний характер (дод. Д.10). Рівень СРП на 1 добу в основній був ($p < 0,001$) меншим – $38,4 \pm 0,51$, ніж в контрольній групі. В подальшому рівень СРП продовжував знижуватися, а на час виписки становив – $22,3 \pm 0,35$, що було менше ($p < 0,001$), ніж у хворих контрольної групи. Показник ІЛ-1 в основній групі знижувався впродовж усього періоду після ВЛС з різницею ($p < 0,001$) і на момент закінчення госпіталізації становив $73,7 \pm 1,89$ проти $88,5 \pm 1,57$ в контрольній. Динаміка змін ТНФ- α свідчила про більш швидке зниження у хворих основної групи. На 1 добу рівень був – $284,5 \pm 2,51$ ($p < 0,001$), на 9 добу – $154,9 \pm 1,93$ ($p < 0,001$), і на час виписки його рівень був нижчим ($p < 0,001$) і складав $125,8 \pm 1,87$ проти $173,2 \pm 2,45$ у хворих контрольної.

Аналізуючи зміни ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 в контрольній і основній групах, виявлено спільні тенденції динаміки цих цитокінів в кожній з них. Так, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 в основній недостовірно змінювались одразу після виконання ВЛС, а на 5 добу різко зростали, досягаючи максимальних значень ($8,79 \pm 0,25$, $p < 0,001$; $31,7 \pm 0,64$, $p < 0,001$; $30,3 \pm 0,69$, $p < 0,001$), після чого починали знижуватись до виписки, що доводило швидку ліквідацію імунопаралічу. Тоді, як в контрольній, ці фактори продовжували своє зниження на 1 добу, повільно, починаючи зростати з 5 доби, з максимумом на 9 добу ($5,18 \pm 0,19$, $p < 0,01$; $26,9 \pm 0,48$, $p > 0,05$; $25,8 \pm 0,58$, $p > 0,05$). На момент виписки ІЛ-2 залишався вищим в основній групі ($5,93 \pm 0,23$, $p < 0,001$), а показники ІЛ-4 та ІЛ-6 були нижчими за значення контрольної ($22,7 \pm 0,48$, $21,6 \pm 0,52$, $p < 0,05$).

Відсутність достатньої імунної відповіді із персистуванням інфекції в

черевній порожнині також була характерна для хворих, де були діагностовані ускладнення ГП. Динаміку змін клітинної і гуморальної ланки імунітету зображено в додатку Г.11.

Загальна кількість Т-лімфоцитів після операції в обох групах, залишалась низькою і продовжувала повільно зменшуватись, досягнувши на 3 добу в контрольній групі $23,2 \pm 0,29$ проти $24,9 \pm 0,38$ ($p < 0,01$) в основній, що вказувало на повільне зниження CD3. Перед РЛ або ВЛС показники знижувались, але відрізнялись ($24,3 \pm 0,38$, $21,4 \pm 0,27$, $p < 0,01$).

Значення CD4 мали однакову динаміку (дод. Г.11) з основною популяцією Т-лімфоцитів: продовжуючи знижуватись, з більш повільною динамікою в основній групі та достовірною різницею між показниками перед РЛ ($18,4 \pm 0,38$, $19,9 \pm 0,35$, $p < 0,05$). CD8, у випадку прогресування ГП, повільно, без значної різниці ($p < 0,05$) зростали в контрольній і основній групах, досягаючи перед РЛ (ВЛС) максимальних значень ($24,9 \pm 0,51$, $24,8 \pm 0,42$, $p > 0,05$). Показуючи формування вторинного імунодефіциту та неефективність клітинної відповіді, це доводив ІРІ, який зменшувався відносно вихідного рівня, на 3 добу, досягнувши різниці між групами ($0,76 \pm 0,01$, $0,84 \pm 0,02$, $p < 0,05$) і перед повторним втручанням становив у контрольній групі - $0,73 \pm 0,01$, у основній - $0,80 \pm 0,01$ ($p < 0,01$).

Використання оптимізованої терапії впливало на кількість CD16, які також мали тенденцію до повільного зменшення в основній протягом 3 діб, не відрізняючись від значень контрольної групи ($p > 0,05$), але перед РЛ рівень в основній був вищим за контрольну ($10,5 \pm 0,29$, $9,5 \pm 0,25$, $p < 0,05$).

При дослідженні рівня CD25 виявлено аналогічну тенденцію зниження їх кількості в контрольній та основній групах без різниці значень ($p > 0,05$), але в основній групі перед повторним втручанням їх рівень був вищим за контрольну групу ($17,3 \pm 0,51$, $20,1 \pm 0,29$, $p < 0,01$), що співпадало з динамікою ІЛ-2. Маркер CD95 в контрольній і основній групах на 1 добу зростав, більше знижуючись на 3 добу в основній групі ($8,41 \pm 0,07$, $p < 0,05$), різниця між показниками зберігалась і на час проведення РЛ (ВЛС).

Критичні зміни гуморальної ланки імунітету в післяопераційному періоді були характерні для ускладненого перебігу перитоніту. Зниження кількості було характерне для В-лімфоцитів (CD19), IgG, IgM, IgA. Ці взаємопов'язані показники знижувались в обох групах, демонструючи неефективність гуморальної відповіді. Кількість В-лімфоцитів знижувалась одразу після операції і не мала тенденції до зростання в двох групах спостереження, досягаючи мінімальних значень перед проведенням РЛ в контрольній групі – $20,9 \pm 0,37$, в основній – $21,5 \pm 0,39$ ($p > 0,05$).

Концентрації гуморальних факторів прогресуванні ГП знижувались. Концентрації IgG та IgM зменшувались протягом всього післяопераційного періоду, але в основній групі на тлі використання направленої локальної імюнокорекції рівень IgG знижувався не так інтенсивно, і на 3 добу мав відмінність від контрольної ($9,4 \pm 0,27$, $p < 0,01$), зберігаючи цю тенденцію і перед РЛ (ВЛС). IgM також знижувався в двох групах спостереження, весь час до проведення РЛ, без відмінностей між ними ($p > 0,05$). IgA після первинної операції та при госпіталізації був критично низьким і при прогресуванні гнійно - запального процесу в черевній порожнині продовжував знижуватись з мінімумом перед РЛ ($0,53 \pm 0,04$, $0,67 \pm 0,04$, $p < 0,05$).

Використання локальної цільової імюнокорегуючої терапії пришвидшило відновлення імунної системи і покращило ефективність дії місцевих захисних систем у хворих основної групи. Аналізуючи динаміку змін популяції лімфоцитів, виявлено, що загальний рівень Т-лімфоцитів був вищим ($p < 0,001$) в основній групі з 1 доби після ВЛС, зберігаючи динаміку швидкого відновлення весь період спостереження, перед випискою в контрольній групі становив – $32,4 \pm 0,56$, а в основній був значно вищим – $41,3 \pm 0,59$ ($p < 0,01$), в обох групах, залишаючись менше норми. Рівень CD4 також інтенсивно зростав у хворих контрольної групи, відрізняючись від контрольної вже на 1 добу після ВЛС ($20,1 \pm 0,34$, $p < 0,001$). Прогресивне збільшення CD4 в основній групі було характерне і для 5-ої, 9-ої доби та на час завершення госпіталізації, коли показник склав – $31,2 \pm 0,35$, проти

26,1±0,52 в контрольній ($p<0,001$). Кількість CD8 змінювалась після виконання РЛ (ВЛС) з неоднорідною динамікою в обох групах, але різниці між ними прослідкувати не вдалось, на час виписки показники не відрізнялись ($p>0,05$). ІРІ після виконання РЛ (ВЛС) різко збільшувався з 5 доби в основній групі, порівнюючи з контрольною (1,03±0,03, 0,79±0,03, $p<0,001$). На час виписки темп зростання ІРІ зменшувався і він складав в основній групі – 1,32±0,04, а в контрольній був нижчим – 1,15±0,04 ($p<0,01$), показники обох груп були нижчими від донорів ($p<0,001$).

Рівні НК-клітин демонстрували ефективність застосування направленої локальної імунокорекції. Вже на 1 добу їх кількість в основній групі переважала показник контрольної (10,2±0,28, 8,9±0,31, $p<0,01$). На 5-9 інтенсивне зростання кіллерних клітин в основній зберігалось відносно контрольної групи ($p<0,001$). Перед випискою показник основної групи досяг норми і складав 15,5±0,48 проти 14,1±0,45 ($p<0,05$) в контрольній.

Зміни лімфоцитів CD25 та маркеру CD95 мали різноспрямований характер. Концентрація маркеру апоптозу в основній групі зменшувалась на 1 добу після ВЛС до 8,23±0,06 ($p<0,001$) в порівнянні з показником контрольної, який навпаки після РЛ зростав до 8,91±0,04. З 5 доби в обох групах продовжувалось постійне зниження CD95, і на 5 добу він був 7,84±0,03, 8,25±0,03 ($p<0,001$), на 9 добу – 7,51±0,05, 7,82±0,04 ($p<0,001$), і на момент виписки був значно нижчим в основній групі 7,12±0,03 ($p<0,001$), залишаючись вище норми ($p<0,001$).

CD25 підвищувались одразу після ВЛС, демонструючи постійну тенденцію до зростання, на відміну від контрольної групи, де після РЛ спостерігалось недостовірне зниження цього показника. З 5 доби, рівень в основній групі збільшувався в порівнянні з показником контрольної 30,4±0,51 ($p<0,001$), зберігаючи дану різницю до виписки хворих, коли значення складали у основній – 37,2±0,53 та 32,1±0,45 у контрольній ($p<0,001$).

Позитивна динаміка показників була характерна і для гуморальної ланки імунітету у хворих, де була застосована оптимізована схема лікування.

Кількість CD19, під час 1 доби майже не зменшувалась, в той час як в контрольній групі продовжувала значно знижуватись. На 5 добу відбувалось максимальне збільшення їх кількості у хворих основної групи до $27,2 \pm 0,51$, проти $22,4 \pm 0,49$ в контрольній ($p < 0,001$). На 9 добу CD19 на тлі традиційного лікування продовжували зростати до $26,9 \pm 0,38$, тоді як завдяки нормалізації їх функції в основній вони мали тенденцію до зменшення ($25,1 \pm 0,49$, $p < 0,01$). На час виписки продовжувалось інтенсивне зниження CD19 на тлі стихання запального процесу в черевній порожнині в основній групі ($23,2 \pm 0,26$, $p < 0,001$). Вся ефекторна ланка гуморального імунітету (IgG, IgM, IgA) на 1 добу після застосування традиційної РЛ продовжувала знижуватись, на відміну від використання ВЛС, де вона практично не змінювалась. На 5 добу спостерігалось більш стрімке зростання всіх фракцій Ig у хворих основної групи і вони достовірно ($p < 0,05$) перевищували показник контрольної (IgG – $10,8 \pm 0,37$, $p < 0,001$; IgM – $1,35 \pm 0,12$, $p < 0,05$; IgA – $1,19 \pm 0,1$, $p < 0,01$). На час виписки рівень IgG був вищим ($12,5 \pm 0,35$, $p < 0,001$) за показник контрольної групи, і перевищував нормативні показники. Концентрація IgM відрізнялась від показника контрольної групи ($1,75 \pm 0,15$, $p < 0,15$) і від донорів ($p < 0,05$), а рівень IgA в основній групі ($1,86 \pm 0,18$) значно перевищував ($p < 0,01$), показники контрольної ($1,15 \pm 0,16$) і був нижчим за донорів.

Періопераційний період проходив важко в обох групах пацієнтів, з важкими проявами ендотоксикозу. При порівнянні показників ендотоксикозу отримані наступні дані (дод. Г.12). Після проведення виконання первинної операції протягом 3 діб відмічалось значне зниження кількості Eг, Hб, зростання ШЗЕ та падіння рівня загального білка в обох групах спостереження, без різниці ($p > 0,05$) між ними, хоча перед виконанням повторного оперативного втручання рівень Hб був вищим ($p < 0,01$) в основній групі, та показник ШЗЕ зростав повільніше від контрольної ($p < 0,05$).

Відповідна картина спостерігалась і при вивченні біохімічних показників крові. В основній групі, як і в контрольній, в передопераційному періоді без різниці ($p>0,05$) відмічалось підвищення рівня сечовини та креатиніну. В обох групах перед повторним втручанням спостерігалось підвищення сечовини та креатиніну, що свідчило про несприятливий перебіг післяопераційного періоду і підтверджувало необхідність проведення РЛ або ВЛС.

Визначення ЛШ в динаміці показало, що при виникненні ускладнень цей показник мав тенденції до зниження в обох групах, на 3 добу, але при виникненні ускладнень знову починав зростати. Так, перед РЛ в контрольній групі ЛШ склав $8,15\pm 0,31$, тоді як при госпіталізації хворих середні його показники були $8,52\pm 0,16$ ($p>0,05$). В основній групі значення ЛШ $7,35\pm 0,28$ перед РЛ було нижче ($p<0,05$) від вихідних даних – $8,14\pm 0,18$. Однак, рівень ЛШ перед РЛ в основній не відрізнявся від контрольної групи ($p>0,05$).

Рівень МСМ при виникненні ускладнень не мав вираженої тенденції до зниження і залишався стабільно високим без різниці ($p>0,05$) між групами. Перед РЛ або ВЛС рівень МСМ в обох групах хворих не відрізнявся ($p>0,05$) від даних, отриманих при поступленні хворих та між собою. Так, рівень МСМ при поступленні складав $0,475\pm 0,006$ в контрольній групі і $0,468\pm 0,007$ в основній групі, то перед РЛ ці показники мали наступні значення $0,480\pm 0,012$ і в контрольній групі хворих $0,459\pm 0,009$ ($p>0,05$).

Концентрація маркерів цитопатичної гіпоксії МtНб та СОНб суттєво знижувалась одразу після проведення первинного втручання в обох досліджуваних групах, але при виникненні ускладнень або прогресуванні ГП з 3 доби показники починали зростати, досягаючи вихідних значень перед РЛ. Слід зауважити, що на тлі використання оптимізованої схеми лікування рівень цих двох показників перед РЛ або ВЛС залишався нижче ($18,8\pm 0,51$, $7,25\pm 0,19$) в основній групі в порівняно з контрольною ($20,6\pm 0,41$, $8,14\pm 0,38$, $p<0,05$).

Після виконання повторного оперативного втручання динаміка змін

загально-лабораторних маркерів ендотоксикозу (Hb, Eг, ШЗЕ) вже з 1 доби спостерігалась різниця між групами ($p < 0,05$). На 5 добу у хворих основної групи збільшення кількості Eг та Hb було більш вираженим з різницею ($p < 0,01$) і складало відповідно $3,41 \pm 0,05$ та $104,5 \pm 1,37$, а рівень ШЗЕ знижувався до $59,9 \pm 0,88$ ($p < 0,05$). На момент виписки у хворих після виконання ВЛС основної групи відмічалась достовірна тенденція до стабілізації стану, порівняно з контрольною, оскільки рівень Eг складав $3,89 \pm 0,08$, Hb – $122,3 \pm 1,76$, а ШЗЕ знижувалося до $39,4 \pm 0,75$.

При вивченні біохімічних показників крові встановлено, в обох групах перед та на 1 добу після РЛ не відмічалось позитивної динаміки і різниця була недостовірною ($p > 0,05$), окрім рівня креатиніну, який в основній групі знижувався і був значно ($p < 0,001$) нижче показника контрольної, хоча в подальшому динаміка змін цих показників була різною. Так, загальний білок в основній групі, починаючи з 1 доби починав поступово зростати, але тільки на час виписки відрізнявся від цього показника в контрольній ($62,2 \pm 0,81$, $58,1 \pm 0,73$, $p < 0,01$).

Деяка інша картина відмічалась з показниками сечовини та креатиніну. Достовірна різниця ($p < 0,05$) показника сечовини в обох групах спостерігалась тільки на 9 добу після РЛ на відміну від контрольної групи складала відповідно $11,8 \pm 0,57$ та $14,1 \pm 0,73$. Показник креатиніну вже з 1 доби після виконання менш травматичного втручання був нижчим ($p < 0,001$) в основній групі і продовжував знижуватись весь термін госпіталізації. На час завершення стаціонарного лікування обидва показники ($8,9 \pm 0,51$, $121,3 \pm 1,78$) достовірно відрізнялись від цих показників в контрольній групі хворих ($11,5 \pm 0,84$, $p < 0,05$; $137,2 \pm 2,02$, $p < 0,001$).

Після проведення РЛ і санації гнійних вогнищ черевної порожнини, поряд з іншими показниками, визначалось значне зниження показників ЛШ, МСМ. На відміну від груп хворих, де не проводились РЛ рівень показників ендотоксикозу відрізнявся на протязі всього терміну спостереження.

ЛШ на 1 добу після традиційної РЛ, був стабільно високим без

достовірної різниці і навіть збільшувався, в той час як в основній він знижувався ($6,07 \pm 0,32$, $p < 0,001$). Починаючи з 5 доби після операції, ЛП знижувався як в контрольній, так і в основній групах ($p < 0,05$) в порівнянні з показниками через добу після операції, але в основній різниця між ними була нижчою ($p < 0,05$). Якщо в контрольній ЛП складав $5,71 \pm 0,29$, то в основній – $4,98 \pm 0,25$. Швидке зниження ЛП спостерігалось в подальшому з такою ж закономірністю. На момент виписки ЛП в контрольній групі – $2,93 \pm 0,25$, а в основній – $1,84 \pm 0,35$, що було достовірно нижче. ($p < 0,05$).

Рівень МСМ у хворих з виконаними традиційними РЛ в післяопераційному періоді не мав тенденції до зниження, а в групі, де проводилось лікування за розробленими технологіями, відзначалось швидке зниження цього показника з достовірною різницею .

Так, як і в попередніх дослідженнях, в основній групі хворих, вже починаючи з 5 доби після РЛ, розрив між показниками значно збільшувався. В контрольній групі хворих рівень МСМ складав $0,388 \pm 0,006$, а в основній – $0,353 \pm 0,007$ ($p < 0,001$). На 9 добу спостереження розрив між показниками МСМ зберігався, що свідчило про високу ефективність оптимізованого лікування, якщо в контрольній групі хворих рівень МСМ складав $0,345 \pm 0,004$, то в основній групі цей показник був на рівні $0,310 \pm 0,005$ ($p < 0,001$). Але на момент виписки рівень МСМ залишався вище норми і складав в контрольній групі хворих $0,285 \pm 0,01$, а в основній – $0,240 \pm 0,006$. Хоча так, як і в попередніх дослідженнях, різниця між цими показниками була високо достовірна ($p < 0,001$).

Показники цитопатичної гіпоксії МtНб та СОНб також мали виражену позитивну динаміку в післяопераційному періоді у хворих, де виконувалась ВЛС, так вже на 1 добу обидва показника в контрольній групі ($15,5 \pm 0,39$, $6,81 \pm 0,23$), хоч і знижувались відносно попереднього рівня, але значно перевищували значення основної ($13,1 \pm 0,35$, $5,57 \pm 0,09$, $p < 0,001$). Така різниця значень зберігалась практично весь період спостереження, і тільки перед випискою, рівень МtНб в основній групі не відрізнявся від контрольної

($p > 0,05$), а СОНь був нижчим в порівнянні з контролем ($2,21 \pm 0,12$, $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз показників імунно-цитокінового профілю, маркерів ССЗВ, цитопатичної гіпоксії та ендотоксикозу, у хворих основної і контрольної груп, яким проводили повторні оперативні втручання РЛ і ВЛС, показав, що застосування оптимізованої схеми лікування, із диференційованим підходом до вибору метода повторної санації на основі врахуванням стану реактивності імунної системи, сприяло покращенню результатів лікування. Виявлено зростання рівня Ег на 11,6%, Нв на 14,7%, зниження ШЗЕ на 22,6%, креатиніну - 13,1%, сечовини - 29,2%, ЛПІ – 59,1%, концентрацій МСМ – 18,8%, нормалізацію рівнів СОНь на момент закінчення стаціонарного лікування ($2,21 \pm 0,12$). Створює умови для прискореної нормалізації на 9 добу гемодинамічно-температурних показників (PS, $t^{\circ}\text{C}$, САТ) та лабораторних маркерів ССЗВ: зниження лейкоцитозу на 14,1% зменшення гострофазових прозапальних факторів: СРП на 18,8%, ІЛ-1 – 20,1%, ТНФ- α – 37,7%, виконує корегуючий вплив на динаміку протизапального ІЛ-4 (зростає на 5 добу в основній групі до $31,7 \pm 0,64$, проти в контрольній групі до $23,5 \pm 0,47$), та багатфункціональних ІЛ-2 (зростає на 66,1%), ІЛ-6 (знижується на 10,6%). Сприяє прискореному відновленню кількості CD3 на 27,5%, прискорюючи динаміку зростання Т-хелперів на 19,5%, ІРІ на 14,8%, збільшує протягом лікування число CD25 на 15,9%, забезпечує зниження рівня CD95, виконує оптимізуючу роль для продукуючої ланки гуморального імунітету (знижує рівень CD19 на 10,8%), рівень IgG, IgM зростає на 33% та 36,7% відповідно, а IgA збільшується на 61,7%.

Якщо порівнювати результати гістологічного дослідження біоптатів очеревини основної і контрольної груп, то в ході і після проведення запропонованого нами лікування хворих з ГП, на світлооптичному рівні в біоптатах очеревини відзначалося значне (аж до повного зникнення) витончення фібринозно-гнійної ексудативної плівки, а саме запалення набувало характер більш продуктивного, ніж ексудативного, або практично повністю (початок лікування в токсичної фазі), нівелювалися ознаки

алергічного компонента запалення, відбувалася більш значуща нормалізація кровообігу в системі мікроциркуляції, якнайшвидше відновлення мезотеліального покриву. На початку лікування в токсичній фазі, крім того, був відсутній морфологічний субстрат для виникнення фіброзних спайок очеревини. Наявні досить значні морфологічні відмінності в протіканні перитоніту свідчать про ефективність пропонованої нами методики лікування, особливо при початку його в найбільш ранні терміни.

Так, в контрольній групі внутрішньо-очеревинні ускладнення виникли у 16 (24,1%) хворих, що потребувало виконання традиційних РЛ. Середній термін перебування хворих у стаціонарі складав при цьому $25,6 \pm 1,58$ ліжко-дні. Летальність складала 12,3% (померло 8 хворих). В основній групі виконувались мініінвазивні ВЛС 12 хворим, що потребували повторних оперативних втручань. Середній термін перебування в стаціонарі хворих основної групи складав $18,2 \pm 1,45$ ліжко-дні, летальність складала 4,9% (померло 3 хворих).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

До теперішнього часу ГП залишається одним із найбільш загрозливих ускладнень в невідкладній хірургії і за своєю важкістю займає провідне місце серед гострої хірургічної патології.

За останні десятиліття, у зв'язку з активним впровадженням нових технологій, методик діагностики і лікування ГП, вдосконаленням техніки оперативних втручань, розширенням можливостей медикаментозної терапії, розробкою комплексних заходів до та під час оперативного втручання і в післяопераційному періоді, відмічається позитивна тенденція у результатах лікування цієї складної патології [5,81,119,184].

Однак, летальність при ГП продовжує посідати одне з провідних місць в структурі хірургічної летальності. Навіть у великих, добре обладнаних клініках, летальність при даній патології не знижується нижче 24-35%, при розвитку септичного шоку складає 60-70%, а у разі приєднання СПОН досягає 80-100% [3,59,115,138,158,164].

Однією з причин високої летальності є недостатньо глибоке знання патогенезу ГП, пускових механізмів тих патологічних процесів реалізація яких призводить до прогресуючих порушень функцій різних органів та систем, розвитку СПОН яка є основною причиною смерті таких хворих [12,55,116].

Тому проблема лікування ГП залишається однією з невирішених проблем, яка потребує подальшого вивчення та розробки патогенетично обґрунтованих методів лікування цієї патології.

Згідно поставленої мети та завдань нашого дослідження, нами було проведено аналіз результатів лікування 126 хворих на ГП, які лікувались з використанням орієнтовних протоколів лікування ГП та оптимізованої схеми з дослідженням імунно-цитокінового статусу організму, призначенням направленої локальної імунокорекції, вибором метода повторної санації черевної порожнини в залежності від стану імунного статусу пацієнта та

характеру ускладнень, які виникають в післяопераційному періоді.

За результатами проведеного дослідження нами було встановлено, що причиною виникнення ГП слугували різні гострі захворювання органів черевної порожнини. Найчастіше ГП зустрічався як ускладнення гострого деструктивного апендициту - 41 хворий (32,54%), перфоративної виразки шлунку та дванадцятипалої кишки – 30 (23,81%), гострої кишкової непрохідності – 12 (9,5%), гострого деструктивного холециститу – 10 (7,94%), гострого інфікованого некротичного панкреатиту – 8 (6,35%), тромбоз мезентеріальних судин – 8 (6,35%), перфорації товстої і тонкої кишки – 4 (3,17%), гінекологічні захворювання – 7 (5,56%), травматичні пошкодження порожнистих органів - 6 (4,76%).

Контрольну групу склали 65 пацієнтів з ГП. Отримані дані порівнювалися з основною групою, яку склав 61 пацієнт. Середній вік хворих становив для контрольної групи - $49,7 \pm 6,21$ років, для основної групи - $48,9 \pm 7,31$. Хворих жіночої статі - 53 (42,06%) чоловічої статі – 73 (57,94%). Характер розподілу пацієнтів за віком слідує: до 20 років - 3 (2,39%), 21-40 років - 29 хворих (23,01%), 41-60 років - 42 (33,33%), 61-80 років - 38 (30,16%), 81 і більше років - 14 (11,11%).

Всі пацієнти відповідно до завдань дослідження були розділені за стадіями ГП (класифікація стадій ГП Симонян 1972 р., використана як і в протоколах лікування ГП) та по його поширеності. Розподіл пацієнтів за фазою розвитку ГП та розповсюдженням представлено показав що у хворих з місцевим ГП (45 хворих), у 80% випадків було визначено реактивну фазу ГП, і не було жодного випадку термінальної фази. У хворих де був діагностований дифузний ГП переважну кількість випадків склали хворі із токсичною стадією ГП 40,48% (17 хворих). Загальний ГП був визначений у 39 хворих, і термінальна фаза ГП була діагностована у 53,84% випадків.

Для проведення об'єктивної оцінки стану пацієнта нами було проведено визначення МІП М. Linder (1987). I ступінь важкості по МІП мали 34,12% (43) хворих, 61 (48,41%) хворих мали II ступінь важкості, Найвищий ризик

летальності спостерігався у 22 хворих (17,47%) у яких оцінка склала більше 30. Середня оцінка згідно МПП склала з I ступенем важкості $12,85 \pm 0,88$ балів, II ступенем важкості $24,99 \pm 0,65$ балів і $35,1 \pm 0,73$ відповідно для хворих з III ступенем важкості. МПП для всіх хворих складає $21,52 \pm 0,51$ балів.

Відповідно до поставленої мети та завдань дослідження для обстеження хворих використані методи: клінічне спостереження; лабораторні дослідження крові, загальноклінічні та біохімічні дослідження, оцінка ендогенної токсемії, цитопатичної гіпоксії, ССЗВ, імунного статусу; інструментальні: УСГ, ендоскопічний, лапароскопічний, рентгенологічний; статистичний метод.

У відповідності до завдань дослідження нами проаналізована динаміка метаболічних маркерів 3 лабораторних синдромів у хворих з ГП контрольної та основної груп на момент госпіталізації в клініку згідно їх розподілу за вихідним за стадіями ГП.

Дослідження змін ендогенної токсемії та показників цитопатичної гіпоксії та ендотеліальної дисфункції засвідчило, що по мірі прогресування стадій ГП від реактивної до термінальної відмічалось прогресивне зростання системного ендотоксикозу (падіння рівня Ег та Нб, прогресивне зростання МСМ, ШЗЕ, ЛШ), що в цілому характеризувало фазні, закономірно обумовлені порушення гомеостазу.

Здійснена оцінка прогностичної здатності показників цитопатичної гіпоксії патологічних сполук гемоглобіну по встановленню стадій гнійного перитоніту: спосіб діагностики стадій ГП (Патент №105282) шляхом визначення в крові хворого під час госпіталізації, на етапі підготовки до оперативного втручання, патологічних сполук гемоглобіну метгемоглобіну (MtHb) та карбоксигемоглобіну (COHb): при значенні MtHb $7,69 \pm 0,77\%$ та COHb $4,79 \pm 0,21\%$ діагностували реактивну стадію, при MtHb $12,72 \pm 1,11\%$ та COHb $5,51 \pm 0,45\%$ токсичну стадію, при MtHb $19,89 \pm 1,98\%$ та COHb $7,86 \pm 1,02\%$ термінальній стадії ГП [131].

Аналіз динаміки показників ССЗВ констатував, що при реактивній і токсичній стадії ГП спостерігалось погіршення клінічних показників

(збільшення $t^{\circ}\text{C}$, наростання PS, падіння САТ), зростання гострофазових білків (СРП, фібриноген), прозапальних (ТНФ- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-2) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4), в той час як при термінальній стадії ГП спостерігалось виснаження реактивності організму, і на тлі продовження збільшення гостро фазових факторів (фібриноген, СРП) та прозапальної групи цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1), багатофункціональні інтерлейкіни ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 починали знижуватись, значно перевищуючи нормальні показники.

Оцінюючи зміни цитокінового профілю з позиції стадій імунного дистрес-синдрому, розроблений спосіб діагностики стану імунологічної реактивності в хворих з ГП (патент на корисну модель № 93641), що дозволяє здійснювати аналіз цитокінових порушень і пов'язаних із ними імунологічних змін з їх корекцією призначенням імуномодуючої терапії. В основу способу покладено спостереження інтерлейкінів різноспрямованої та мультимодальної активності – ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6: при підвищенні всіх показників діагностують стадію імуноініціації; при підвищенні ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та зниженні ІЛ-4 – імунодефекту; при підвищенні ІЛ-1, та зниження ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 – імунопаралічу [39].

Аналіз зв'язків маркерів імуно-цитокінового пофілю з стадією ГП, що по мірі поглиблення важкості ГП посилюється імунний дистрес-синдром з реалізацією стадії імунологічного паралічу в умовах зростаючого ризику мікробної транслокації та розвитку ГСУ.

Моніторинг імунологічної реактивності констатував закономірні та обумовлені впливом цитокінового профілю зміни клітинного та гуморального імунітету, що характеризують імуносупресію, ступінь якої на пряму залежить від тривалості та стадії ГП. Прогресуюче поглиблення стадій ГП (в реактивній та токсичній стадіях) призводило до зростання лейкоцитозу, CD95, що обумовлено дозозалежним впливом зростання ІЛ-6, CD19, IgM, G та NK-клітин (CD16) та CD25, динаміка якого тісно пов'язана та на пряму залежала від ІЛ-2. Це відбувалось на тлі прогресивної лімфоцитопенії, зменшення CD3, CD4, що при незмінній або незначно зростаючій концентрації CD8 вело до

зменшення ІРІ (CD4/CD8), обумовлене імуносупресивним впливом ІЛ-6, постадійне зменшення ІgА. У хворих із встановленою термінальною стадією ГП спостерігався виражений вторинний імунодефіцит, і при наростанні лейкоцитозу, CD95, прогресувала лімфоцитопенія, із дезорганізацією субпопуляцій Т-лімфоцитів (зниження CD4, незмінність або несуттєве зростання рівня CD8), з критичними показниками ІРІ, також визначено різке зменшення CD25, CD16 та дисфункція CD19 з різким пригніченням синтезу антитіл – падіння концентрації ІgМ та G, А.

Зв'язок між показниками цитокінового профілю та імунограми був використаний з прогностичною метою, для визначення стадії перитоніту: спосіб імунодіагностики стадій ГП (Патент на корисну модель № 88713). Спосіб полягає у визначенні в сироватці крові хворого під час госпіталізації, на етапі підготовки до оперативної корекції, прозапального інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) та маркера клітинного імунітету CD95. При значенні ІЛ-1 $34 \pm 1,3$ пг/мл та CD95 $7,4 \pm 0,04$ % діагностували реактивну стадію ГП. При значенні ІЛ-1 $72,0 \pm 2,0$ пг/мл та CD95 $7,9 \pm 0,05$ % діагностували токсичну стадію ГП. При значенні ІЛ-1 $120,0 \pm 3,2$ пг/мл та CD95 $8,4 \pm 0,06$ % термінальну стадію ГП [126].

Корелятивний аналіз показників імунореактивності констатував імуносупресивний тип імунограми з поглибленням важкості ГП. Ці зміни характеризувались негативним впливом на кількісні та якісні показники клітинного імунітету та системи регіонарного захисту від мікробної транслокації, ступінь яких посилюється імунологічним дефектом в цитокіновому профілі, що доводить існування преморбідного фону до виникнення ГСУ та вимагає корекції у вигляді оптимізованого лікування з технологіями регіонарного впливу як з профілактичною, так і з лікувальною метою [132].

Негативні зміни імунореактивності та ССЗВ, перебуваючи в динамічній взаємозалежній рівновазі, враховуючи прямі дозозалежні впливи на імунітет ІЛ-2, стали патогенетичним доказом існуючого рівня післяопераційних

ускладнень та летальності, враховуючи сприятливий преморбідний статус цих пацієнтів внаслідок дисфункції механізмів системного та регіонарного захисту.

Вважаємо за доцільне включення до складу обов'язкових методів передопераційного обстеження хворих з ГП імунограми, на основі результатів якої буде здійснюватися корекція виявлених порушень з впливом на клітинну та гуморальну ланки та систему неспецифічного захисту.

Завдяки лабораторному моніторингу метаболічних змін здійснена об'єктивна оцінка ефективності традиційної терапії згідно орієнтовних протоколів лікування щодо корекції цих змін.

Методи традиційної терапії впливали на зміни цитокінового профілю та імунний статус з різною ефективністю, що залежало від діагностованої стадії перитоніту. діагностика якої відбувалась розробленим способом діагностики імунологічної реактивності (Патент на корисну модель № 93641), що обумовлювала преморбідний фон для подальшого прогресування перитоніту.

Дослідження ендотоксикозу в групах розподілу хворих ГП встановило, що протокольна терапія не дозволяє в повній мірі здійснити необхідну корекцію ендотоксикозу. Так у хворих з реактивною стадією ГП не зареєстровано відмінностей показниками при поступленні та при виписці при дослідженні рівнів Ег, Нв, ШЗЕ, загального білку. Позитивний вплив виявлено на рівні сечовини, креатиніну, МСМ, ЛШ, але всі вони залишались на час виписки вище нормативних показників. Значення групи донорів досягнуті тільки при оцінці СОНв та МтНв. При лікуванні групи хворих з токсичною стадією ГП показники ендотоксикозу змінювались більш інтенсивно, ефективність методів традиційної терапії доведена при дослідженні ШЗЕ, загального білку, концентрацій креатиніну і сечовини, МСМ, ЛШ, карбокси- і метгемоглобіну показники яких значно покращились, але залишались вищими від нормативних показників. Не вдалось покращити рівні Ег, Нв. В групі хворих з термінальною стадією ГП ефект від застосування традиційних методів був ще меншим: на час виписки змін протягом лікування не відбулось

з показниками Ег, Нб, загального білку, а рівні ШЗЕ, сечовини, креатиніну, МСМ, ЛПІ хоч і мали позитивну динаміку, але перевищували показники донорів в 1,5-2 рази, тільки маркери цитопатичної гіпоксії наближались до нормативних значень, незначно перевищуючи їх. Прогресування ендотоксикозу діагностувалось у 16 хворих з ГСУ, які потребували проведення традиційних відкритих РЛ, на кінець спостереження, незважаючи на покращення маркерів, жоден з них не досягнув нормативних значень, демонструючи протягом лікування повільну динаміку стабілізації.

Вивчення динаміки змін клінічних і лабораторних маркерів ССЗВ, відображало не достатній вплив орієнтовних протоколів лікування перитоніту, на перебіг цього синдрому. У 26 хворих з реактивною стадією перитоніту виражений ефект досягнуто при оцінці клінічних показників (PS, t°C, САТ), які досягли норми на час виписки. Лабораторні показники також демонстрували позитивну динаміку, але тільки рівень лейкоцитозу та ТНФ- α , не відрізнялись від значень донорів, інші (СРП, ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6) показники перевищували їх. На початковому етапі для цих хворих способом визначення імунологічної реактивності була встановлена стадія імуноініціації імунного дистрес - синдрому

Дослідження цитокинового профілю та маркерів ССЗВ у хворих з токсичною стадією ГП виявило достатній вплив традиційних методик на клінічні показники, які перед випискою хворих повністю нормалізувались. Однак, дослідження лабораторних маркерів вказувало на формування в післяопераційному періоді стадії імунного дефекту, з початковими ознаками імуннопаралічу. Концентрації СРП, ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6 на час виписки перевищували нормативні показники в 2-4 рази, протягом лікування демонструючи сповільнені темпи їх стабілізації (крім лейкоцитозу та ТНФ- α , які наблизились до норми незначно перевищуючи її).

Для термінальної стадії ГП, що була визначена запропонованими методиками у 19 хворих на доопераційному етапі була характерна імунологічна ареактивність (імунний параліч). Концентрації ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6

знижувались, а прозапальні фактори (СРП, ІЛ-1, ТНФ- α) зростали. Післяопераційний період характеризувався подовженим періодом регресії ареактивності. Спостерігалась лише нормалізація PS, t°C, та САТ наближався до нормальних значень. Інші показники ССЗВ почали стабілізуватись лише з 5 доби (СРП, ІЛ-1, ІЛ-2, ТНФ- α), а ІЛ-4, ІЛ-6 тільки з 9 доби післяопераційного періоду. Перед випискою всі ці фактори були значно вищими від донорів. Яскраву картину імунного паралічу демонстрували лабораторні маркери 14 хворих з ГСУ перитоніту, на їх присутність вказували: прогресивне зниження ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, наростання рівня лейкоцитозу, збільшення СРП, ІЛ-1, ТНФ- α , відсутність позитивної клінічної динаміки. Після виконання РЛ, показники продовжували погіршуватись протягом 24 годин, що доводило негативний вплив на імунологічну реактивність такої травматичної маніпуляції, як традиційна відкрита РЛ, особливо при наявності негативного преморбідного фону. Перед випискою в даній групі хворих досягнута лише клінічна стабілізація. Всі лабораторні показники не досягли нормативних значень.

Порівняння показників імунограми у хворих з реактивною стадією ГП після лікування традиційною терапією виявило різницю показників порівняно з значеннями на момент госпіталізації, за рахунок збереження компенсаторних імунологічних систем на даній стадії ГП. Доказом ефективності слугувало повернення до нормативних значень рівнів CD3, CD4, ІРІ, CD19, та ІgА. В той час як показники CD16, CD25, CD95, ІgG, ІgМ після ініціального збільшення на момент виписки залишались вищими групи донорів.

Імунограма у 20 хворих з токсичною стадією ГП демонструвала поглиблення процесів виснаження імунної відповіді на етапі госпіталізації та в післяопераційному періоді. Загальна популяція Т-лімфоцитів (CD3) на час виписки залишалась нижче вихідного рівня, показник Т-хелперів та ІРІ, незначно переважав його. Рівень CD16 мав сповільнену і слабку активацію, і таку ж повільну регресію. Пул CD25 збільшувався лише на 5 добу, співпадаючи з ІЛ-2. Неefективність функцій відмічалась по динаміці CD 19,

IgG, IgM які мали спільну динаміку збільшення до 3 доби, із поступовим зменшенням до часу виписки, перевищуючи нормальні показники. Рівень важливого фактору локального захисту IgA, мав протилежну динаміку зменшення до 3 доби, з поступовим відновленням концентрацій, перед випискою хворих не досягнув норми.

Вторинний імунодефіцит, як прояв важкої імунної дисфункції був характерний для хворих з термінальною стадією ГП, і виконання оперативного втручання лише посилювало його. Прогресуюче зниження до 3-5 доби, визначалось для CD3, CD4, IPI, CD19, CD16, CD25, IgG, IgM, IgA на тлі зростання CD8, CD95 формували супресивний тип імунограми, підтверджуючи відсутність адекватної імунної відповіді та високий ризик формування ГСУ. На час закінчення лікування прояви вторинного імунодефіциту зберігались у всіх хворих цієї групи. Аналогічні тенденції виявлені у хворих яким виконувались РЛ, на тлі імунологічної ареактивності в 16 випадках діагностовано прогресування ГП і показане виконання РЛ, 3 хворих потребували виконання повторних РЛ, через прогресування ГП. В контрольній групі померло 8 хворих. Відсутність факторів захисту і виконання травматичного повторного оперативного втручання спричиняла подальше прогресування процесу, збільшуючи процент летальності серед цієї групи хворих.

Всі ці зміни імунного статусу обґрунтовували використання направленої локальної імунокорекції, та зменшення інвазивності повторного оперативного втручання для попередження прогресування вторинного імунодефіциту.

Враховуючи протиріччя існуючих протоколів, результати лабораторного аналізу показників контрольної групи, комплекс лікування в операційному та післяопераційному періоді в основній групі необхідно оптимізувати на основі виявлених закономірностей метаболічних змін, притаманних різним стадіям ГП.

Розроблені нами рекомендації включали в себе наступні позиції:

1) Варіація часу підготовки хворого в залежності від стадії перитоніту:

для реактивної стадії перитоніту тривалість передопераційної підготовки складала 2 години, при токсичній стадії період підготовки – тривав до 6 годин, при термінальній стадії враховуючи декомпенсацію стану хворого при поступленні допустима тривалість інтенсивної терапії продовжувалась до 12 годин. Критеріями закінчення інтенсивної передопераційної підготовки були стабілізація клінічного стану хворого, корекція рівня ЦВТ і відновлення діурезу.

2) Під час первинного оперативного втручання запропонована методика профілактики гнійно-септичних ускладнень (Патент України №109009), профілактику ускладнень розповсюдженого ГП ми здійснювали наступним чином: на завершальному етапі первинного оперативного втручання виконували перитонеальний лаваж медикаментозною сумішшю, що включала інтраочеревинне використання ліпосомальної емульсії (ліпін) в дозуванні 500мг в поєднанні з імуностимулюючим засобом – циклоферон (акридоноцтовою кислотою) в дозуванні 250мг з наступним післяопераційним використанням перитонеального лаважу вищевказаною сумішшю через встановлені та функціонуючі дренажні конструкції на 1, 2, 4 та 6 післяопераційної добу, що дозволяє забезпечити цільове захоплення суміші макрофагами очеревини з їх наступною активацією.

3) Під час оперативного втручання запропоновано використання дренажного пристрою власної конструкції (Патент на корисну модель №100410). Дренажна конструкція має спіралевидну форму з великою кількістю отворів, що дає можливість ефективно евакуювати патологічний вміст, а також здійснювати повторні ревізії і санації черевної порожнини, через внутрішній контур спіралі.

4) У хворих, з діагностованими ГСУ перитоніту та відповідно вираженими явищами ареактивності (стадія імунного паралічу імунного дистрес–синдрому) і вторинного імунодефіциту, запропоноване використання малоінвазивного методу повторної санації - відеолапароскопічної санації черевної порожнини (ВЛС) через 72 години, після виконання первинного

оперативного втручання, у зв'язку з незначним впливом останнього на показники ендогенної токсемії, імунний та цитокіновий профіль.

5) Після оперативного втручання хворим проводилось раннє зондове ентеральне харчування (через 24-48 годин) адаптованою сумішшю «Фрезубін» що забезпечувало неспецифічну імунокорекцію та компенсацію енергетичного балансу.

б) Підтримка детоксикаційних систем організму шляхом використання екстракорпоральних методів детоксикації: УФОК апаратом "Изольда" маятникоподібним способом на основі забору 150-200 мл крові хворих, хворим з термінальним ГП (12) виконувався фільтраційний плазмаферез за середньооб'ємною методикою на апараті АПФ-1 "Гемофер" (Норд-Медіком, Україна), гемосорбцію (15) здійснювали за допомогою роликового насосу із використанням вуглецевих сорбентів СКН-4М, СКН-1К, СУГС.

Запропоновані нами методики імунологічної діагностики стадій ГП, варіації терміну передопераційної підготовки в залежності від важкості ГП, направленої локальної імунокорекції, та використання оригінальних дренажних конструкцій під час оперативного втручання, використання екстракорпоральних методик дезінтоксикації дозволили зменшити вираженість запального процесу.

Дослідження ендотоксикозу в основній групі хворих ГП встановило, що оптимізована схема лікування дозволила прискорити корекцію рівня ендотоксемії.

Дослідження показників ендотоксикозу в основній групі хворих з реактивною стадією ГП доводило ефективність запропонованих методик, на завершення лікування рівні Ер, Нб, сечовини, МСМ, ЛПІ не відрізнялись від значень донорів ($p > 0,05$). Виражений вплив відмічено на показники ШЗЕ, загального білку, які з 3 доби післяопераційного періоду були нижчими від значень контрольної групи ($p < 0,05$), а рівень креатиніну з 5 доби був нижче, всі вони залишались незначно вище норми на момент завершення лікування і були нижчими на 14,6%, 4,9%, 10% за значення контролю. Дослідження

показників цитопатичної гіпоксії СОН_б та МtН_б показало, що СОН_б вже на 5 добу досяг значень донорів ($2,25 \pm 0,04$), а МtН_б на 9 добу не відрізнявся від них ($2,1 \pm 0,04$). Застосування оптимізованої схеми у 20 хворих основної групи з токсичною стадією ГП дозволило прискорити позитивну динаміку показників гемоглобіну, креатиніну, МСМ, ЛШ, які на 3 добу були нижче значень контрольної групи з достовірною різницею ($p < 0,05$), рівні сечовини і креатиніну знижувались ($p < 0,05$) з 9 доби, і на момент завершення лікування знижувались рівні ШЗЕ на 17,9%, креатиніну - 15,3%, сечовини - 44,4%, ЛШ – 51,4%, концентрацій МСМ – 20,4%, нормалізація рівнів СОН_б і МtН_б відбулась на 9 добу. Маркери цитопатичної гіпоксії СОН_б та МtН_б не відрізнялись від значень донорів на час виписки. Не відмічалось різниці кількості Ег порівняно з контрольною групою ($p > 0,05$).

Відмічалось прогресивне зниження маркерів ендотоксикозу в основній групі з термінальною стадією ГП: на час закінчення стаціонарного лікування спостерігалось зниження ШЗЕ на 11,8%, креатиніну - 8,7%, сечовини - 27,1%, ЛШ – 45,1%, концентрацій МСМ – 25,1%, нормалізацію рівнів СОН_б і МtН_б на момент закінчення стаціонарного лікування ($2,3 \pm 0,19$, $2,1 \pm 0,21$). Рівень Ег, хоч і зріс в основній групі відносно вихідного рівня, але не відрізнявся від контрольної ($p > 0,05$). Наростання рівня ендотоксикозу діагностувалось у 12 хворих з ГСУ яким виконувалась ВЛС. Слід зазначити, що на 1 добу після виконання ВЛС практично всі маркери ендотоксикозу (крім сечовини, і рівня загального білку) мали різницю значень з контрольною групою, де зростання токсемії продовжувалось після РЛ і стабілізація відбувалась тільки на 5 добу післяопераційного періоду. Весь період спостереження, спостерігалось більш стрімке покращення показників основної групи, і на момент завершення лікування виявлено зростання рівня Ег на 11,6%, Н_б на 14,7%, зниження ШЗЕ на 22,6%, креатиніну - 13,1%, сечовини - 29,2%, ЛШ – 59,1%, концентрацій МСМ – 18,8%, нормалізацію рівнів СОН_б на момент закінчення стаціонарного лікування ($2,21 \pm 0,12$).

Позитивна динаміка клінічних і лабораторних маркерів ССЗВ, доводила

ефективність патогенетично зумовленої направленої локальної імунокорекції, на перебіг цього синдрому. У 23 хворих основної групи з реактивною стадією ГП повністю нормалізовано гемодинамічно-температурні показники (PS, t°C, САТ), які на 9 добу не відрізнялись від норми. Лабораторні показники також демонстрували стрімку позитивну динаміку, так кількість лейкоцитів, та ІЛ-1, ТНФ- α , досягли значень донорів, рівні СРП, ІЛ-4, ІЛ-6 були нижчими за показники контролю на 53,6%, 17,9% та 78,8% відповідно. ІЛ-2, фактор інтеграції клітинної відповіді, завдяки локальній імунокорекції зростав прогресивніше (на 40%) в основній групі, вказуючи на достатню активність клітинної ланки імунітету.

Дослідження показників ССЗВ у 20 хворих основної групи з токсичною стадією ГП вказувало на вищу швидкість відновлення цитокінового профілю після застосування запропонованих методик. Клінічні показники в даній групі хворих нормалізувались на 9 добу спостереження. Оцінка лабораторних маркерів ССЗВ показала, що одразу після операції, шляхом використання імунокорекції вдалось зупинити розвиток стадій імунодефекту та імунопаралічу імунного дистрес синдрому (не спостерігалось падіння ІЛ-4, ІЛ-6, тільки ІЛ-2 знижувався, залишаючись значно вище норми), попереджуючи розвиток вторинного імунодефіциту. Протягом лікування рівні лейкоцитів, СРП, ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-6, ТНФ- α з 3 доби демонстрували стрімке відновлення, і мали різницю з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). Показник ІЛ-2 в основній групі зростав до 5 доби і потім повільно знижувався, залишаючись достовірно ($p < 0,05$) вище показника контрольної, відображаючи активацію клітинної ланки імунітету (CD25). На час завершення лікування відмічалось зменшення СРП на 28,8%, ІЛ-1 – 20,8%, ТНФ- α – 14,6%, ІЛ-6 - 13,9%, ІЛ-2 зростав на 58,2%.

Для термінальної стадії ГП, що була визначена запропонованими методиками у 17 хворих основної групи на доопераційному етапі був визначений імунний параліч. Концентрації ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 знижувались, а прозапальні фактори (СРП, ІЛ-1, ТНФ- α) зростали. Післяопераційний період

на тлі застосування оптимізованої терапії характеризувався коротким періодом наявності імунного паралічу, вже з 3 доби спостереження почали зростати рівні ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-4 (досягаючи піку на 5 добу), та перестав збільшуватись ІЛ-1, що свідчило про зворотній розвиток імунного дистрес-синдрому. На час виписки в цій групі хворих також досягнута клінічне покращення, всі показники не відрізнялись від нормативних. Рівні лейкоцитів, концентрація СРП, ІЛ-1, ТНФ- α , ІЛ-4, ІЛ-6 з 3 доби і на момент закінчення госпіталізації відрізнялись від показників контрольної групи, демонструючи швидші зворотні зміни ССЗВ (зменшився СРП на 25,9%, ІЛ-1 – 36,9%, ТНФ- α – 34%, ІЛ-6 - 21,5%, відмічено корегуючий вплив на динаміку протизапального ІЛ-4 (зростав на 3 добу в основній групі до $33,4 \pm 0,61$, проти зниження в контрольній до $22,1 \pm 0,39$), ІЛ-2 зріс на 60,1%.

Присутність імунного паралічу демонстрували лабораторні показники 12 хворих з ГСУ перитоніту, на їх присутність вказували: зниження ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, наростання рівня лейкоцитозу, збільшення концентрацій СРП, ІЛ-1, ТНФ- α , відсутність позитивної клінічної динаміки. Але в основній групі прогресування цього процесу було повільнішим через використання імунокорегуючої терапії і концентрації ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6 були перед ВЛС вищими ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, а ІЛ-1, ТНФ- α меншими ($p < 0,05$). Після виконання ВЛС, показники не погіршувались, що доводило незначний вплив на імунологічну реактивність цього малоінвазивного методу санації черевної порожнини. На час завершення стаціонарного лікування в даній групі досягнуто зниження лейкоцитозу на 14,1% зменшення гострофазових прозапальних факторів: СРП на 18,8%, ІЛ-1 – 20,1%, ТНФ- α – 37,7%, протизапальний ІЛ-4 (зростає на 5 добу в основній групі до $31,7 \pm 0,64$, проти в контрольній групі до $23,5 \pm 0,47$), та ІЛ-2 зріс на 66,1%, а ІЛ-6 знизився на 10,6%.

Вивчення імунограми у 23 хворих основної групи з реактивною стадією ГП після лікування із застосуванням оптимізованих методик лікування високу їх ефективність. Показником ефективності слугувало повернення до норми на 5 добу рівнів CD4, IPI, CD19, з 9 доби відбулась нормалізація CD3, CD16, IgA,

IgM, IgG. В той час як CD25, CD95 після ініціального збільшення на момент виписки залишались вищими від донорів, а CD25 не відрізнявся від значень контрольної. Також слід відмітити, що достовірних тенденцій змін не виявлено для маркера CD8.

Виконуючи аналіз стану імунного профілю у 20 хворих основної групи з токсичною стадією ГП виявлено прогресування імунної недостатності, та ознаки виснаження клітинного імунітету. Загальна популяція Т-лімфоцитів (CD3) на час виписки перевищувала вихідний рівень, Т-хелпери та IPI, також наближались до норми. Рівень CD16, яскраво продемонстрував ефективність запропонованих заходів збільшившись в 1 добу, на відміну від контрольної групи, де він знизився, відображаючи активізацію клітинної ланки імунітету. Пул CD25, починав зростати з 3 доби, співпадаючи з динамікою ІЛ-2. Рівень CD95, надійно відображав прогресуюче зниження запалення у хворих основної групи і починаючи з 3 доби був достовірно нижче ($p < 0,05$) показників контрольної. Стабільність функцій продукуючої ланки імунітету відмічалась по динаміці CD 19, IgG, IgM які мали спільну динаміку збільшення одразу після операції, із зменшенням до часу виписки, перевищуючи норму (крім IgM, який не відрізнявся від неї). Рівень фактору локального захисту IgA, зменшувався тільки протягом 24 годин післяопераційного періоду, із стрімким зростанням з 3 доби. На момент закінчення госпіталізації відмічалось зростання, в порівнянні з контрольною групою, кількості CD3 на 34,8%, Т-хелперів на 16,6%, IPI на 16,9%, НК-клітин на 16,3%, CD25 на 16,5%, знижувався рівень CD95 ($p < 0,001$), знижувався рівень CD19 на 14,3%, рівень IgG, IgM зменшився на 24,8% та 55,4% відповідно, а IgA збільшувався на 24,1%.

Вторинний імунодефіцит, як прояв важкої імунної дисфункції був характерний і для хворих основної групи з термінальною стадією ГП, і виконання оперативного втручання лише посилювало його. Прогресування імунодефіциту в даній групі тривало короткий термін (до 3 доби, визначалось зниження для CD3, CD4, IPI, CD16, IgG, IgM, IgA, тільки 24 години

демонстрували негативну динаміку CD19, CD25 та CD95) з формуванням супресивного типу імунограми, що зменшувало період ризику виникнення ГСУ. З 3 доби розпочалась стабілізація усіх маркерів, на 5 добу вони мали різницю з показниками контрольної групи ($p < 0,05$). На час завершення госпіталізації прояви вторинного імунодефіциту у цієї групи спостереження мали мінімальні прояви (збільшилась кількість CD3 на 21,8%, CD4 на 20%, IPI на 13,3%, NK-клітин на 13,6%, CD25 на 13,5%, знизився рівень CD19 на 13,4%, рівні IgG, IgM зросли на 44,1% та 48,4% відповідно, а IgA збільшився на 37,6%).

Аналогічні тенденції виявлені у хворих яким виконувались ВЛС, на тлі вторинного імунодефіциту в 12 випадках діагностовано прогресування ГП і показане виконання малоінвазивного методу санації черевної порожнини – ВЛС. Даний метод санації не поглиблював явища вторинного імунодефіциту. Так в першу добу після виконання ВЛС не відмічено достовірних змін CD3, CD4, IPI, CD16, CD19, CD25, CD95, IgG, IgM, IgA. На момент закінчення лікування показники імунограми демонстрували позитивну динаміку (кількість CD3 зростає, порівняно з контрольною групою на 27,5%, CD4 на 19,5%, IPI на 14,8%, CD25 на 15,9%, знизилась кількість CD19 на 10,8%, рівень IgG, IgM зріс на 33% та 36,7% відповідно, а IgA збільшився на 61,7%). Що засвідчувало високу безпечність даного методу для групи хворих з важким ГП з явищами вторинного імунодефіциту Тільки в 5 випадках, після виконання ВЛС, були покази до проведення відкритої РЛ. В основній групі померло 3 хворих з термінальною стадією ГП.

Проведені дослідження, отримані в ході них результати та опрацьовані на їх основі тактичні підходи, принципи та методи оперативного та консервативного лікування цієї патології дозволять суттєво покращити результати лікування в пацієнтів з ГП.

Результати досліджень викладені в наступних роботах: [36,37,40,41,129,130,133,134].

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання – покращення результатів лікування хворих з гнійним перитонітом шляхом моніторингу імунно-цитокінового профілю та проведення його корекції під час лікування, оскільки зміни імунологічної реактивності є важливою ланкою розвитку ускладнень і причиною збільшення летальності при даній патології.

1. Ретроспективний аналіз результатів хірургічного лікування хворих з гнійним перитонітом засвідчив, що незадовільні його наслідки в післяопераційному періоді обумовлені тактичними помилками в зв'язку з недооцінкою змін імунно-цитокінового профілю, проявів вторинного імунodefіциту і розширенням показів до повторних відкритих оперативних втручань (26,1%), обсяг яких не відповідає вихідній тяжкості пацієнтів та ступеню імунних порушень і супроводжується збільшенням показника летальності до 12,3%.

2. Оцінка змін імунно-цитокінового профілю та морфологічне дослідження очеревини виявили, що для реактивної стадії гнійного перитоніту характерний розвиток стадії ініціації імунного дистрес-синдрому (діагностовано зростання ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6), з активацією тканинної популяції макрофагів; при токсичній стадії гнійного перитоніту визначено виникнення стадії імунodefікту (зростали ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-4 мав різноспрямовану динаміку), популяція макрофагів продовжувала зростати до 41%, але мала низьку функціональну активність; при термінальній стадії гнійного перитоніту у всіх хворих діагностовано імунопараліч (зростав ІЛ-1, різке зниження ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-4) з вираженим зниженням кількості макрофагів до 14%.

3. Застосування традиційної стандартизованої тактики лікування гнійного перитоніту не дає змоги попередити прогресування імунного дистрес-синдрому і поглиблення вторинного імунodefіциту у хворих з

токсичною і термінальною стадією гнійного перитоніту: на час завершення госпіталізації показники імуні-цитокинового профілю демонстрували стан вторинного імунодефіциту (при токсичній стадії рівень CD3 був меншим від норми на 56%, CD4 на 24,8%, IPI на 17,9%, а CD95 в 1,6 раз перевищував її; при термінальній стадії CD3 був менше на 64,6%, CD4 на 38,5%, IPI на 28%, а CD95 в 1,7 раз перевищував її), який поглиблюється використанням відкритих методів повторної санації.

4. Визначення патологічних сполук гемоглобіну (СОНб, МтНб) та показників імуні-цитокинового профілю (ІЛ-1, CD95) є об'єктивним показником важкості гнійного перитоніту та має прогностичну цінність прогнозуванні його перебігу. Реактивна стадія визначається при значеннях: СОНб - $4,79 \pm 0,21\%$, МтНб - $7,69 \pm 0,77\%$, ІЛ-1 - $34 \pm 1,3$ пг/мл, CD95 - $7,4 \pm 0,04\%$; токсична - СОНб - $5,51 \pm 0,45\%$, МтНб - $12,72 \pm 1,11\%$, ІЛ-1 - $72,0 \pm 2,0$ пг/мл, CD95 - $7,9 \pm 0,05\%$; термінальна - СОНб - $7,86 \pm 1,02\%$, МтНб - $19,89 \pm 1,98\%$, ІЛ-1 - $120,0 \pm 3,2$ пг/мл, CD95 - $8,4 \pm 0,06\%$. Динаміка зростання даних маркерів в післяопераційному періоді свідчить про високий ризик виникнення ускладнень гнійного перитоніту.

5. Впровадження оптимізованої програми комплексного лікування гнійного перитоніту та вибір мініінвазивного методу в якості початкового повторного оперативного втручання - відеолапароскопічної санації дозволило зменшити термін стаціонарного лікування хворих з токсичною і термінальною стадіями з $25,6 \pm 1,58$ діб у контрольній групі до $18,2 \pm 1,45$ у основній групі та зменшити післяопераційну летальність хворих з 12,3% (8 хворих) контрольної групи до 4,9% (3 хворих) основної групи.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим для визначення ступеню важкості гнійному перитоніті, поряд з загальноклінічними методами дослідження, необхідно визначення показників імуно-цитокінового профілю та патологічних сполук гемоглобіну – карбоксигемоглобіну і метгемоглобіну.

2. Визначення стадій імунного дистрес – синдрому рекомендовано всім хворим з гнійним перитонітом для оцінки стану імунологічної реактивності при виборі методу корекції вторинного імунодефіциту, а також для оцінки ризику виникнення післяопераційних гнійно-септичних ускладнень гнійного перитоніту.

3. З метою профілактики гнійно-септичних ускладнень при гнійному перитоніті, під час періопераційного періоду хворим має проводитись направлена локальна імунокорегуюча терапія шляхом інтраочеревинної санації ліпосомальною сумішшю у складі препараті «Ліпін» та «Циклоферон», що дозволяє забезпечити цільове захоплення суміші макрофагами очеревини з їх наступною активацією, спричиняє виражену протигіпоксичну дію, інгібує перекисне окислення жирів в плазмі крові і тканинах, підтримує активність протиокислювальних систем та мембранопротекцію, нормалізує співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів, сприяє активзації НК-клітин і Т-лімфоцитів, нормалізує цитокіновий профіль забезпечуючи корекцію імунного статусу.

4. Процедури екстракорпоральної детоксикації, зокрема плазмаферезу, ультрафіолетового опромінення аутокрові, гемосорбції є одними з обов'язкових етапів комплексу лікувальних заходів проведених у хворих на гнійний перитоніт. Проведення їх повинно бути поєднане з раннім зондовим ентеральним харчуванням (через 24-48 годин) адаптованою сумішшю «Фрезубін», що забезпечує неспецифічну імунокорекцію та компенсацію енергетичного балансу.

5. Використання такого мініінвазивного малотравматичного методу повторного оперативного втручання, як відеолапароскопічна санація

рекомендоване хворим з токсичною і термінальною стадіями гнійного перитоніту, через менший вплив на прогресування вторинного імунодефіциту.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- 1) Абдуллаев А.И. Сравнительная оценка влияния сочетанного применения озонированого перфторана и глутоксима на процессы перекисного окисления липидови эндогенной интоксикации при распространенных перитонитах / А.И. Абдулаев // Український журнал хірургії. – 2013. - №4 (23). – С.25-28.
- 2) Акперов И.А. Программированные многоэтапные операции в лечении разлитого гнойного перитонита / И.А. Акперов., А.П. Мартыненко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 6 – 38.
- 3) Александрова О.С. Факторный анализ проявлений полиорганной недостаточности и их роли в наступлении неблагоприятного исхода у пострадавших с сочетанной травмой живота / О.С. Александрова, Ю.М. Гаин // Медицинский журнал. – 2009. - № 2. – С.19 – 23.
- 4) Андриющенко В.П. Релапаротомія у невідкладній абдомінальній хірургії /В.П. Андриющенко, С.Т. Федоренко, О.М. Дворчин// Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 38 – 40.
- 5) Андриющенко В.П. Сучасні аспекти хірургічного лікування гострого поширеного перитоніту / В.П. Андриющенко, Д.В. Андриющенко, С.Т. Федоренко // Харківська хірургічна школа. – 2010. - № 6 (44). – С. 40 – 42.
- 6) Апарцин К.А. Бактериальная транслокация при релапаротомии в условиях распространенного перитонита / К.А. Апарцин, Ю.Б. Лишманов, Ю.М. Галеев // Бюл. СО РАМН. – 2009. - № 2. – С. 95 – 99. 6
- 7) Бенедикт В.В. Абдомінальний сепсис у хворих на гострий поширений перитоніт / В.В. Бенедикт // Шпитальна хірургія. – 2013.- №3. – С.70 - 73.

- 8) Березницький Я.С. Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання медичної допомоги хворим з невідкладною хірургічною патологією органів живота / Я.С. Березницький, П.Д. Фомін. – Київ : Доктор – медіа, 2010. – 470с.
- 9) Білоокий В.В. Патофізіологічний аналіз ролі імуноглобуліну А крові в механізмі розвитку ШБ ступеня важкості перебігу жовчного перитоніту // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2008. – Вип. 33. – С. 173 – 177.
- 10) Білоокий В.В. Показники імунологічного дослідження крові залежно від ступеня тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В. Білоокий, Ю.Є. Роговий // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т.Х, №1 (35). – С. 6 – 8.
- 11) Білоокий В.В. Порівняльний багатофакторний регресійний аналіз методів оцінювання загального стану хворих з жовчним перитонітом IV ступеню / В.В. Білоокий, Б.О. Мільков, Ю.Є. Роговий // Хірургія України. – 2009. - № 1. – С 43 – 46.
- 12) Білоокий В.В. Роль фактора некрозу пухлин-альфа, інтерлейкінів-6, -4 у патогенезі ступенів тяжкості перебігу жовчного перитоніту / В.В. Білоокий, Ю.Є. Роговий// Шпитальна хірургія. – 2007. - № 4. – С. 36 – 40.
- 13) Бойко В.В. Досвід застосування розчину декаметоксину в лікуванні хірургічного перитоніту / В.В. Бойко, В.К. Логачов, М.Е. Тимченко // Клінічна хірургія. – 2012. - №12. – С.16 – 19.
- 14) Бойко В.В. Комплексне лікування хворих на абдомінальний сепсис із застосуванням релапаротомії / В.В. Бойко, І.А. Криворучко, Ю.В. Іванова, М.С. Повеліченко // Клінічна хірургія. – 2012. - №4. – С. 8 – 9.
- 15) Бойко В.В. Морфологические особенности изменения тканей и мезотелия брюшины после санации брюшной полости при остром разлитом перитоните / В.В. Бойко, В.К. Логачев, Н.А. Ремнёва, М.Е. Тимченко// Харьковська Хірургічна Школа. - 2012. - №1, (52). – С. 39-45.

- 16) Бойко В.В. Проблема прогнозу ускладнень в лікуванні хворих на розповсюджений перитоніт / В.В. Бойко, В.К. Логачов, М.Є. Тимченко // Сучасні медичні технології. – 2011. - № 3-4. – С. 44 – 47.
- 17) Бойко В.В. Роль видеоэндоскопических технологий в этапном хирургическом лечении больных панкреонекрозом в фазе гнойных осложнений / В.В. Бойко, Е.В. Мушенко, А.М.Тищенко, Р.М. Смачило, Ю.В. Иванова, Н.Н. Брицкая, М.А. Клесова // Медичні перспективи. – 2012. – Том 17, № 1, часть 1. – С. 69 – 73.
- 18) Бойко В.В. Экспериментальное обоснование выбора препарата для санации брюшной полости при остром разлитом перитоните / В.В. Бойко, В.К. Логачев, Н.А. Ремнёва, М.Е. Тимченко, В.П. Невзоров, О.А. Головина // Український Журнал Хірургії. - 2011. - № 3 (12) . – С. 174 - 178.
- 19) Бойко В.В. Этапное хирургическое лечение больных некротическим панкреатитом в фазе гнойных осложнений / В.В. Бойко, А.М. Тищенко, Ю.В. Иванова // Український Журнал Хірургії. – 2011. - № 2 (11). – С. 98 – 102.
- 20) Бондарев В.И. Применение лечебных бактериофагов в комплексном лечении больных острым разлитым перитонитом / Р.В. Бондарев Р.В., Хаджиев О.Ч., С.С.Селиванов // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Том 11, випуск 1 (33). – С. 20 – 23.
- 21) Бондарев Р.В. Выбор метода послеоперационной санации брюшной полости у больных с острым разлитым перитонитом осложненным сепсисом / Р.В. Бондарев С.С. Селиванов // Сучасні медичні технології. – 2010. - №1. – С.5 – 8.
- 22) Бондарев Р.В. Оценка эффективности метода послеоперационной санации брюшной полости больных острым разлитым перитонитом лечебными бактериофагами / Р.В. Бондарев, В.И. Бондарев, С.С. Селиванов // Сучасні медичні технології. – 2011. - № 3-4. – С. 18 – 21.

- 23) Бондарев Р.В. Пути профилактики развития ранней спаечной кишечной непроходимости в условиях перитонита / Р.В. Бондарев, А.А. Орехов, В.В. Лесной // Медичні перспективи. – 2012. – Том 17, № 1, часть 2. – С. 138 – 141.
- 24) Бондарев Р.В. Структурные изменения коллагеновых волокон в стенке межкишечного анастомоза как фактор, определяющий прогнозирование несостоятельности анастомоза, в сформированного в условиях перитонита / Р.В. Бондарев, Я.Я. Маслов // Медичні перспективи. – 2012. – Том 17, № 1, часть 2. – С. 135 – 156.
- 25) Бондарев Р.В. Роль ентэральної інтоксикації в розвитку синдрому печінкової недостатності у хворих гострим розлитим перитонітом / Р.В. Бондарев, В.І. Бондарев, С.С. Селіванов// Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2009. – Вип. 36. – С. 64 – 66.
- 26) Боровкова, Н. В. Вторичный иммунодефицит при гнойно-септических осложнениях хирургических заболеваний : дис. д-ра мед. наук : 14.01.17, 14.03.09 / Н. В. Боровкова. – М., 2011. – 454 с.
- 27) Василюк С.М. Детоксикація організму при розлитому перитоніті в стадії поліорганної недостатності і при ураженні гепатоцитів / С.М. Василюк, М.Д. Василюк, А.Г. Шевчук, В.М. Федорченко, І.В. Біцька, Я.О. Попович// Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2009. – Вип. 36. – С. 71 – 72.
- 28) Васильев А.А. Роль и место лапаротомии в хирургическом лечении больных с некротическим панкреатитом // Український Журнал Хірургії. – 2011. - № 6 (15). – С. 50 – 54.
- 29) Верба А.В. Комплексне лікування гнійно-запальних ускладнень жовчнокам'яної хвороби із застосуванням розробленої методики регіонарної антибіотикотерапії // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. - № 14 (1). – С. 88 – 91.

- 30) Верхулецкий И.Е., Агафонов Ю.Н., Синепупов Н.А., Вороной А.Л., Синепупов Д.Н., Луценко Ю.Г. Экстракорпоральная антибиотикотерапия в гнойной хирургии // Харківська хірургічна школа. – 2007. - № 4 (27). – С. 27 – 29.
- 31) Верхулецкий И.Е., Розенко О.В., Папазов Ф.К., Медведенко А.Ф., Гавриленко А.С., Вороной Л.А. Роль перитонеального лаважа озонированным физиологическим раствором в терапии ферментативного перитонита при деструктивном панкреатите // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 4. – С. 27 – 29.
- 32) Гаджиев Н. Дж. Результаты цитокиноterapiи в лечении больных с распространенным перитонитом / Н. Дж. Гаджиев // Український журнал хірургії. – 2013.- №1 (20). – С. 114 - 120.
- 33) Гаджиев Н.Д. Влияние комбинированной озонотерапии на динамику белков острой фазы воспаления при распространенном перитоните / Н.Д. Гаджиев, М. Насиров, С. Сушков // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, №3. – С.36 – 39.
- 34) Гаджиев Н.Дж. Иммунный статус, цитокиновый профиль и эндогенная интоксикация у больных с распространенным перитонитом / Хірургія України. – 2012. - №4. – С. 67 – 68.
- 35) Годлевський А.І. Діагностика та моніторинг ендотоксикозу у хірургічних хворих / А.І. Годлевський, С.І. Саволук // Нова книга. Вінниця.- 2015. – 230с.
- 36) Годлевський А.І. Ефективність закритих та відкритих методів повторних санацій черевної порожнини у хворих з загальним гнійним перитонітом / А.І. Годлевський, С.І. Саволук, І.М. Вовчук, М.А. Гудзь // Вісник Вінницького національного університету. – 2014. - № 1, Ч. 2, Т. 18. – С. 275 – 277.
- 37) Годлевський А.І. Оптимізація комплексного періопераційного лікування хворих на розповсюджений гнійний перитоніт/ А.І.

- Годлевський, В.А. Кацал, С.І. Саволук, М.А. Гудзь // Клінічна анатомія та оперативна хірургія – 2012. - Т. 11, № 2. – С 54 – 57.
- 38) Годлевський А.І. Патент на корисну модель № 100410 Україна, МПК (2015.01) А61В 17/00, А61В 17/22 (2006.01), А61В 19/12 (2006.01), А61М 27/00 Пристрій для дренування черевної порожнини при розповсюдженому гнійному перитоніті / А.І. Годлевський, С.І. Саволук, М.А. Гудзь, О.А. Ярмач; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № у 201500782; заявл. 02.02.2015; опубл. 27.07.2015; Бюл. № 14.
- 39) Годлевський А.І. Патент на корисну модель № 93641 Україна, МПК (2014.01) А61В 10/00, G01N 33/49 (2006/01). Спосіб діагностики стадій імунного дистрес-синдрому у хворих з розповсюдженим гнійним перитонітом / А.І. Годлевський, С.І. Саволук, М.А. Гудзь; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № у 201404666; заявл. 30.04.2014; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19.
- 40) Годлевський А.І. Принципи модернізації сучасної стратегії та хірургічної тактики лікування хворих з загальним гнійним перитонітом / А.І. Годлевський, С.І. Саволук, М.А. Гудзь // Матеріали ІІІ науково-практичної конференції "Цукровий діабет та його хірургічні ускладнення". – Вінниця, 2014. – С. 103 – 106.
- 41) Годлевський А.І., Саволук С.І., Гудзь М.А. Вплив раннього ентерального харчування на перебіг імунного дистрес-синдрому у хворих на загальний гнійний перитоніт / А.І. Годлевський, С.І. Саволук, М.А. Гудзь // ХХІІІ з'їзд хірургів України: зб. наук. робіт. – Київ, Клінічна хірургія, 2015. – С. 635 – 636.
- 42) Гомоляко И.В., Смирнова Л.М. Цитометрия нейтрофильных гранулоцитов периферической крови как критерий оценки операционного стресса // Клінічна хірургія. – 2010. - № 2. – С. 21 – 25.

- 43) Гончар М.Г. Сучасні підходи лікування термінальної стадії загального перитоніту / М.Г. Гончар, Я.М. Кучірка // Український журнал хірургії. – 2011. - №6 (15). – С. 90 -92.
- 44) Гостищев В.К., Косинец В.А., Матусевич Е.А., Адаменко Г.П. Иммунологические аспекты экспериментального распространенного гнойного перитонита / В.К Гостищев., В.А. Косинец, Е.А. Матусевич, Г.П. Адаменко // Новости хирургии. – 2011. – № 5. – С. 3-8.
- 45) Гресько М. Досвід використання антиоксидантної та антицитокінової терапії хворих при післяопераційному перитоніті / М. Гресько, М. Шеремет // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т.11, №3. – С. 90 - 91.
- 46) Гресько М.М. Діагностика гострого перитоніту / М.М. Гресько, М.І. Шеремет // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012.- Т.11, №3. –С. 87 – 89.
- 47) Гринченко С.В. Морфологическая характеристика гемомикроциркуляторного русла брюшины при разлитом перитоните / С.В. Гринченко // Медицина сьогодні і завтра. – 2013.- №3. – с.70.-73.
- 48) Гринчук Ф.В. Оптимізація прогнозування післяопераційних ускладнень у хворих на супровідну патологію у невідкладній абдомінальній хірургії // Acta Medica Leopoldensia. – 2008. – Vol. 14, № 3. – С. 61 – 63.
- 49) Гринчук Ф.В. Патогенетичні, клінічні і тактичні особливості при перитоніті та поєднаній патології // Харківська хірургічна школа. – 2010. - № 6 (44). – С. 47 – 49.
- 50) Гринчук Ф.В., Полянський І.Ю., Гумінецький С.Г., Максим'юк В.В. Перспективи оптимізації діагностики та післяопераційного моніторингу у невідкладній абдомінальній хірургії // Acta Medica Leopoldensia. – 2008. – Vol. 14, № 3. – С. 58 – 60.

- 51) Дзюбановський І.Я. Гострий поширений перитоніт. Деякі особливості лікування / І. Я. Дзюбановський, В.В. Бенедикт // Галицький лікарський вісник. – 2012. – Т.19. №3 (частина 2). – с.44-46.
- 52) Дибиров М.Д. Прогностические факторы и патогенетическое лечение панкреатогенного эндотоксикоза/ М.Д. Дибиров, М.В. Костюченко, Ю.И. Рамазанова// Инфекции в хирургии. – 2011. - № 2. – С. 32 – 37.
- 53) Дикий О.Г. Вимушені та етапні втручання в абдомінальній хірургії/ О.Г. Дикий, В.Т. Поліщук, П.В. Пріор, В.М. Борівський, А.І. Костина, О.В. Слободенюк, І.П. Кудін, І.М. Невмержицький // Клінічна хірургія. – 2007. - № 5 – 6. – С. 68 – 69.
- 54) Дробот, Е. В. Даларгин в повышении эффективности лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в старших возрастных группах / Е. В. Дробот // Междунар.журнал прикл. и фонд. исслед. – 2011. – №8. – 63 с.
- 55) Дужий І.Д. Динаміка клініко-лабораторних показників ендогенної інтоксикації у хворих з поширеним перитонітом / І.Д. Дужий, О.В. Кравець, Г.І. Пятикоп, С.М. Кобилецький, В.М. Попадинець // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 93 – 95.
- 56) Дунаевская, С. С. Применение глутоксима в комплексной терапии острого панкреатита / С. С. Дунаевская // Бюлл. Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – №5. – С. 44–47. 50
- 57) Жадинский А.Н. Исследование макрофагальной трансформации мононуклеарных клеток в культуре лейкоцитов крови больных с гнойным ранами // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 3. – С. 63 – 66.
- 58) Жебровский В.В. Комплексная профилактика послеоперационных воспалительных осложнений с учетом показателей антиэндотоксинового иммунитета и иммуноцитогенеза / В.В.

- Жебровский, Ф.Н. Ильченко, Н.Н. Торотадзе // Клінічна хірургія. – 2006. - № 11-12. – С. 15 – 16.
- 59) Журавок О.І. Аналіз післяопераційної летальності при невідкладній хірургічній патології органів черевної порожнини / О.І. Журавок, В.С. Кадочніков, Ю.М. Котік // Харківська хірургічна школа. – 2008. - № 2. – С. 170 – 173.
- 60) Иванова Ю.В. Использование электромагнитного излучения СВЧ диапазона в лечении гнойно-воспалительных процессов / Ю.В. Иванова, И.В. Гусак // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 65 – 69.
- 61) Иващенко А.В. Синдромы нарастания эндотоксикоза после патогенетически обоснованных оперативных вмешательств и возможности их коррекции // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 97 – 102.
- 62) Иващук О.І. Діагностика та моніторинг гострої хірургічної патології органів черевної порожнини методами лазерної поляриметриї плазми крові/ О.І. Иващук, О.Г. Ушенко, В.Ю. Бодяка // Матеріали наукового конгресу "IV Міжнародні Пироговські Читання", присвячений 200-річчю М.І. Пирогова, XXII з'їзду хірургів України, Вінниця. – 2010. – Том 1. – С. 184.
- 63) Иващук О.І. Зміна оптичних параметрів тканин людського організму за гостру хірургічну патологію органів черевної порожнини / О.І. Иващук, О.Г. Ушенко, В.Ю. Бодяка, І.К. Морар // Матеріали наукового конгресу "IV Міжнародні Пироговські Читання", присвячений 200-річчю М.І. Пирогова, XXII з'їзду хірургів України, Вінниця. – 2010. – Том 1. – С. 181 – 182.
- 64) Ігрунова К.М. Вивчення апоптозу при обтураційній кишковій непрохідності ободової кишки / К.М. Ігрунова, А.П. Радзіховський, С.М. Нечипорук, О.О. Біляєва, Д.В. Ватліцов // Сучасні медичні технології. – 2011. - № 3-4. – С. 133 – 135.

- 65) Кабденова А.Т. Современные методы поиска новых иммуномодуляторов и иммуносупрессоров // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Том 9, випуск 1 (25). – С. 372 – 376.
- 66) Кавин В.О. Зміни еритроциту у хворих на гострий перитоніт та їх лікування / В.О. Кавин // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 5. – С. 101 – 102.
- 67) Кашпитарь А.В. Перитонеальный индекс Мангейма у пациентов с абдоминальным сепсисом / А. В. Кашпитарь // Шпитальна хірургія. – 2013.- №3. – С. 115.
- 68) Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. –СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
- 69) Ковальчук. Л.Я. Ендогенна інтоксикація та її корекція при лікуванні перфоративних виразок / Л.Я. Ковальчук, А.Д. Бенедюк, Ю.М. Футуйма, А.Є. Буряк // Шпитальна хірургія. – 2013. - №3. – С. 60 - 63.
- 70) Козлов В.К. Этиология, иммунопатогенез концепция современной иммунотерапии / В.К. Козлов // Киев – 2007. – 295с.
- 71) Коломоець О.М. Транслокація умовно патогенних бактерій у печінку, нирки, легені та у периферичну кров залежно від терміну гострої тонкокишкової непрохідності // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Том 11, випуск 1 (33). – С. 66 – 69.
- 72) Кондратенко П.Г. Лапаростомия и программированные санации брюшной полости в комплексном лечении перфоративной язвы, тосложненной разлитым перитонитом / П.Г. Кондратенко, Е.А. Койчев // Український журнал хірургії. – 2013. - №1 (20). – С.80 – 83.
- 73) Кондратенко П.Г. Влияние интраабдоминальной гипертензии на исход лечения острого распространенного перитонита / П.Г. Кондратенко, Е.А. Койчев // Науковий вісник Ужгородського університету. – Серія «Медицина». – 2014. – випуск 2 (50). – С.102 – 105.

- 74) Кондратенко П.Г. Иммунологический статус и ультразвуковой мониторинг течения раневого процесса в гнойной ране под влиянием переменного электромагнитного поля с ферропластами / П.Г. Кондратенко, М.В. Конькова, Е.А. Ракша-Слюсарева, А.А. Слюсарев, Д.В. Соболев // Український журнал хірургії. – 2008. - № 1. – С. 59 – 63.
- 75) Кондратенко П.Г. Роль и место программных санаций брюшной полости в хирургическом лечении разлитого гнойного перитонита / П.Г. Кондратенко, Е.А. Кочетов // Український Журнал Хірургії. – 2011. - № 3 (12). – С. 86 – 91.
- 76) Кондратенко П.Г. Сонографические и иммунологические критерии течения раневого процесса в гнойной ране под влиянием переменного электромагнитного поля с ферропластами / П.Г. Кондратенко, М.В. Конькова, В.В. Соболев, Е.А. Ракша-Слюсарева, А.А. Слюсарев, Д.В. Соболев// Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1 (33). – С. 34 – 36.
- 77) Кондратенко П.Г. Хірургія / П.Г. Кондратенко. – К.: Медицина, 2009. - 230с.
- 78) Кондратенко П.Г., Стеценко А.А. Продленная эпидуральная анестезия – один из путей снижения операционно-анестезиологического риска у больных при острой хирургической патологии // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 4. – С. 83 – 87.
- 79) Конькова М.В. Ультразвуковий алгоритм прогнозування розвитку гнійно-септичних ускладнень у невідкладній абдомінальній хірургії / М.В. Конькова // Acta Medica Leopoldensia. – 2008. – Vol. 14, № 3. – С. 73 – 77.
- 80) Косинец А.Н. Инфекция в хирургии./ А.Н. Косинец, В.А Косинец., Ю.В. Стручков // – Минск: Белорусская энциклопедия им. П. Бровки, 2012. – 496 с.

- 81) Косинец В.А. Изменения в системе иммунитета при распространенном гнойном перитоните и возможности их коррекции / В.А. Косинец // Новости хирургии. – 2012. – № 3. – С. 36-42.
- 82) Косинец В.А. Иммунокоррекция в комплексном лечении распространенного гнойного перитонита / В.А. Косинец // Хирургия Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 81-82.
- 83) Косован В.М. Місце та роль ентеро- і колостомії в структурі екстрених хірургічних втручань на товстій кишці // Харківська хірургічна школа. – 2010. - № 6 (44). – С. 15 – 19.
- 84) Косовских А.А. Коррекция нарушений микроциркуляции при распространенном гнойном перитоните /А.А. Косовских, С.Л. Кан, Ю.А. Чурляев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. - №6. – С.41-44
- 85) Костенко В.С. Современные медицинские технологии в комплексной терапии синдрома эндогенной интоксикации // Український Журнал Хірургії. – 2008. - № 2. – С. 109 – 110.
- 86) Кочетова, Л. В. Метаболическая коррекция в комплексном лечении больных острым панкреатитом / Л. В. Кочетова, С. С. Дунаевская // Казанский мед. журн. – 2011. – Т. 3, – №92. – С. 315–318.
- 87) Криворучко И.А. Сравнительные аспекты хирургического лечения больных острым панкреатитом, осложненным вторичной панкреатической инфекцией / И.А. Криворучко, С.Н. Тесленко // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1 (33). – С. 127 – 129.
- 88) Криворучко І.А. Релапаротомія при лікуванні хворих на абдомінальний сепсис / І.А. Криворучко, В.В. Бойко, Ю.В.Іванова, М.С. Повеліченко // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 115 – 119.
- 89) Кришень В.П. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у хірургічних хворих з розповсюдженим перитонітом при застосуванні трансмембранного діалізу/ В.П. Кришень, П.В. Лященко, В.В. Король,

- А.М. Власенко, А.В. Власенко// Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 120 – 122.
- 90) Лігоненко О.В. Динаміка мікробіоценозу гнійних ран в осіб похилого та старечого віку при використанні комбінованої естрогеноліпосомальної терапії / О.В. Лігоненко, І.І. Дігтяр // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 2.1 (33). – С. 41 – 43.
- 91) Лупальцов В.И. Миниинвазивные методы лечения гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений у больных при разлитом перитоните / В.И. Лупальцов, А.И. Ягнюк, Р.С. Ворощук, И.А. Дехтярук // Клінічна хірургія. – 2012. - №10. – С. 5 – 7.
- 92) Лупальцов В.І. Оптимізація лікування поширеного перитоніту у осіб похилого віку /В.І. Лупальцов, О.І Ягнюк, Р.С. Ворощук, О.І. Дехтярук // Харківська хірургічна школа. - 2012. - №1 (52). – С. 19-22.
- 93) Лупальцов. В.И. Пролонгированая санация брюшной полости в комплексном лечении абдоминального сепсиса у больных пожилого и старческого возраста / В.И. Лупальцов, А.И. Ягнюк, К.В.Вандер, Р.С. Ворощук // Шпитальна хірургія. – 2013.- №3. – С.119 – 120.
- 94) Магомедов М.М. Эндолимфатическая лекарственная терапия при распространенном перитоните / М.М Магомедов, З. А Магомедова, П.М. Нурмагомедова, Ш.Х. Рабаданов [и др.] / Тихоокеанский медицинский журнал. – 2014. - №2. – С. 70 – 73.
- 95) Мартиненко О.П. Лікування поширеного гнійного перитоніту / О.П. Мартиненко, І.А. Акперов, І.М. Дубінін [та ін.] // Практична медицина. – 2010.- Т.16,№4. – С. 203 – 207.
- 96) Матвійчук Б.О. Проксимальна бактеріальна колонізація тонкої кишки як фактор ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень у хворих із ентеростомами / Б.О. Матвійчук, В.Т. Бочар, В.В. Бакланський // Харківська хірургічна школа. – 2010. - № 6 (44). – С. 20 – 23.

- 97) Матвійчук Б.О. Відеолапароскопія в хірургії перитоніту / Б.О. Матвійчук, І.І. Матишинець, О.В. Рораговська, В.В. Підсуткевич [та ін.] // Шпитальна хірургія. – 2010. - №3. – С. 37- 38.
- 98) Матвійчук Б.О. Клінічне значення класифікацій перитоніту / О.Б. Матвійчук // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т.11, №2. – С. 104 – 105.
- 99) Матвійчук Б.О. Критерії синдрому ентеральної недостатності у стомованих пацієнтів в ургентній абдомінальній хірургії /Б.О. Матвійчук, В.Т. Бочар, О.Б. Матвійчук // Український Журнал Хірургії. – 2013. - № 2 (21). – С. 21 – 26.
- 100) Матвійчук Б.О. Релапаротомії у хворих з гострою абдомінальною патологією та травмою / Б.О. Матвійчук, Р.Н. Федчишин, А.Л. Губицький, Л.Р. Онисько [та ін.] // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2014. – Серія «Медицина», випуск 2 (50). – с. 99 – 100
- 101) Матвійчук Б.О. Розлади гемостазу як фактор ризику гнійно-септичних ускладнень у невідкладній хірургії тонкої та товстої кишки / Б.О. Матвійчук, Г.В. Максим'юк, Л.Є. Лаповець // Acta Medica Leopoldensia. – 2008. – Vol. 14, № 3. – С. 83 – 85.
- 102) Матвійчук О.Б. Оцінка ризику розвитку гнійно-септичних ускладнень у невідкладній хірургії тонкої та товстої кишок /О.Б. Матвійчук, А.Б. Зіменковський // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 95 – 98.
- 103) Мендель Н.А. Способы защиты внутренних органов при открытом методе лечения больных острым панкреатитом / Н.А. Мендель, И.Н. Игнатов, А.М. Вильгаш // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 1. – С. 90 – 93.
- 104) Міщук В.В. Діагностичне значення деяких показників системного запалення при перитоніті / В.В. Міщук, О.В. Пиптюк // Клінічна хірургія. – 2010. - №1. – С.36 -38.

- 105) Млинник Р.А. Сочетанное использование плазмафереза и инфузии гипохлорита натрия у больных с распространенным перитонитом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности / Р.А. Млинник, О.В. Военнов, С.А. Тезяева // Клиническая медицина. – 2011. - № 4. – С. 84 – 88.
- 106) Мунтян С.О., Кришень В.П., Лященко П.В. Трансмембранный діаліз у комплексному лікуванні хірургічних хворих на перитоніт // Медичні перспективи. – 2012. – Том 17, № 1, частина 2. – С. 131 – 135.
- 107) Нестеренко А.Н. Апоптоз нейтрофилов как прогностический критерий течения хирургического сепсиса // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2007. - № 3 (д). – С. 109 – 110.
- 108) Нестеренко А.Н. Апоптоз циркулирующих нейтрофилов при хирургическом сепсисе: патогенетическое значение и прогностические возможности / А.Н. Нестеренко // Український журнал хірургії. - 2010. - №1. – С.121 - 131.
- 109) Нестеренко А.Н. Обоснование альтернативной технологии экстракорпоральной антибиотикотерапии с использованием донорских отмытых эритроцитов у пациентов с анемией при тяжелом хирургическом сепсисе / А.Н. Нестеренко, В.И. Черний, Ф.И. Гюльмамедов // Сучасні медичні технології. – 2011. - № 3-4. – С. 248 – 257.
- 110) Ничитайло М.Ю. Новий комп'ютеризований спосіб визначення показань до адекватного призначення антибіотиків та імуномодуляторів / М.Ю. Ничитайло, Є.Б. Медвецький, Стасенко А.А., Кричевський В.Є., Шалаєв В.О. // Клінічна хірургія. – 2007. - № 5 – 6. – С. 75 – 76.
- 111) Островский В.К. Лейкоцитарные индексы в диагностике гнойных и воспалительных заболеваний и в определении тяжести гнойной интоксикации/ В.К. Островский, Р.Р. Климов, А.В. Мащенко // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 162, № 6. – С. 102 – 104.

- 112) Павлов О.О. Вплив Актовегіну на динаміку маркерів гіпоксії /О.О. Павлов // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 1. – С. 101 – 103.
- 113) Пиптюк О.В. Методи детоксикації у хворих на перитоніт / О.В. Пиптюк, І.К. Чурпій, К.Л. Чурпій // Харківська хірургічна школа. – 2010. - № 6 (44). – С. 91 – 93.
- 114) Полянський І. Ю. Класифікація гострого перитоніту / І.Ю. Полянський, Ф.В. Грінчук, В.В. Андрієць // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т.11, №1. – С.68 – 70.
- 115) Полянський І.Ю. Нові підходи до лікування гострого перитоніту / І.Ю. Полянський, В.В. Андрієць , В.В. Максим'юк // Харківська хірургічна школа. – 2010. - №3(41). – С. 61- 63.
- 116) Полянський. І.Ю. Вибір лікувальної тактики при різних формах гострого перитоніту залежно від генетично детермінованих порушень імунологічної реактивності. / І.Ю. Полянський , П.В. Мороз // Архів клінічної медицини. – 2014. - №2 (20). – с.96 - 97.
- 117) Польовий В.П. Ефективність оптимізованої лікувальної програми з приводу полі органної дисфункції у хворих на поширені форми перитоніту / В.П. Польовий, Р.І. Сидорчук, С.М. Вознюк // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012.- Т.11, №1. – С. 75-79.
- 118) Польовий В.П. Застосування фототерапії некогерентним світлом для санації черевної порожнини при гострому розлитому перитоніті / В.П. Польовий, Р.І. Сидорчук, І.І. Білик [та ін.] / Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т.11, №3. – С.98 – 99.
- 119) Польовий В.П. Оцінка та прогнозування ступеня тяжкості перебігу раннього післяопераційного періоду у хворих на гострі хірургічні захворювання черевної порожнини, ускладнені перитонітом / В.П. Польовий, Р.І.Сидорчук, С.М. Вознюк, А.С.Паляниця // Український Журнал Хірургії. – 2013. - № 2 (21). – С. 80 – 84.

- 120) Польовий В.П. Перитоніт – одвічна проблема невідкладної хірургії / В.П. Польовий, В.В. Бойко, Р.І. Сидорчук. – Чернівці: Медуніверситет, 2012. – 373с.
- 121) Польовий В.П., Сидорчук Р.І., Паляниця А.С. Прогнозування тяжкості стану хворих на гострий перитоніт, ускладнений абдомінальним сепсисом // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 100 – 102.
- 122) Преутесей В.В. Нові можливості діагностики післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії // Медичні перспективи. – 2012. – Том 17, № 1, часть 2. – С. 154 – 156.
- 123) Пронин А. В. Иммуномодуляторы бактериальной природы / А. В. Пронин, А. В. Санин, А. Л. Гинцбург // Иммунотерапия: рук-во / Под ред. акад. Р. М. Хаитова, проф. Р. И. Атауллаханова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – Гл. 6. – С. 108–121.
- 124) Рылов А.И. Селективная антибиотикотерапия в гипотермическом режиме тяжелой интраабдоминальной инфекции // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. - № 14 (2). – С. 419 – 422.
- 125) Рылов А.И., Кравец Н.С. Особенности дисбаланса иммунного статуса у больных с гнойно-септическими абдоминальными осложнениями // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Том 8, випуск 1-2 (21-22). – С. 245 – 246.
- 126) С.І. Саволук Патент на корисну модель № 88713 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб імунної діагностики стадії розповсюдженого гнійного перитоніту / С.І. Саволук, А.І. Годлевський, М.А. Гудзь, Т.О.Мельник; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № u 201313051; заявл. 11.11.2013; опубл. 25.03.2014, Бюл. № 6.
- 127) Савельева В.С. Перитонит / В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанд, М.И. Филимонов. – Москва: Литтера, 2006. – 265с.

- 128) Саволюк С. І. Патент на корисну модель № 98855 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01) Спосіб визначення групи ризику виникнення післяопераційних септичних ускладнень у хворих з ургентною абдомінальною патологією / С.І. Саволюк, А.І. Годлевський, М.А. Гудзь; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № у 201412525; заявл. 21.11.2014; опубл. 12.05.2015; Бюл. № 9.
- 129) Саволюк С.І. Вплив відкритих і відеолапароскопічних санацій черевної порожнини на стан імунного профілю у хворих на гнійний перитоніт / С.І. Саволюк, М.А. Гудзь // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016.- № 1, Т.20. - С.246-250.
- 130) Саволюк С.І. Динаміка показників цитопатичної гіпоксії та цитокінового профілю в залежності від стадії гнійного перитоніту / С.І. Саволюк, М.А. Гудзь, В.А. Кацал // Шпитальна хірургія. – №2(74). - 2016.- С.23-26.
- 131) Саволюк С.І. Патент на корисну модель № 105282 Україна, МПК (2016.01) А61В 5/00, G01N 33/49 (2006.01) Спосіб діагностики стадій розповсюдженого гнійного перитоніту /С.І Саволюк, М.А. Гудзь; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № у 201509150; заявл. 23.09.2015; опубл. 10.03.2016; Бюл. № 5.
- 132) Саволюк С.І. Патент на корисну модель № 109009 Україна, МПК (2016.01) А61В 17/00, А61/К 31/03 (2006.01). Спосіб профілактики ускладнень розповсюдженого гнійного перитоніту / С. І. Саволюк, М.А. Гудзь, Вовчук І.М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № у 201600970; заявл. 08.02.2016; опубл. 10.08.2016; Бюл. №15.
- 133) Саволюк С.І. Стадії імунного дистрес-синдрому при виборі тактики хірургічного лікування розповсюдженого гнійного перитоніту / С.І. Саволюк, М.А. Гудзь, І.М. Вовчук // Вісник Вінницького

- національного медичного університету. – 2015. - № 2, Т. 19. – С. 402 – 406.
- 134) Саволук С.І., Гудзь М.А. Стадії імунного дистрес синдрому в прогнозуванні перебігу розповсюдженого гнійного перитоніту / С.І. Саволук, М.А. Гудзь // Матеріали IV з'їзду спеціалістів медицини невідкладних станів та медицини катастроф. – НМАПО імені П.Л. Шупика, Київ. – 2016. – С. 72 – 73.
- 135) Сарап П.В. Способ прогноза исхода заболевания пациентов с ургентной хирургической патологией с учетом показателей иммунного статуса / П.В. Сарап, Ю.С. Винник, А.А. Останин // Новости хирургии.- 2010.- №6. – С. 23-28.
- 136) Селедцов В. И. Клеточные механизмы генерации иммунологической памяти / В. И. Селедцов, Л. С. Литвинова, А. Г. Гончаров и др. // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 9–15.
- 137) Селіванов С.С. Прогноз тяжкості перебігу і наслідку гострого розлитого перитоніту / С.С.Селіванов, Р.В. Бондарєв, В.І. Бондарєв, Н.О. Фонова // Шпитальна хірургія. – 2010. - №4. – С. 18 – 20.
- 138) Сидорчук Р.І. Абдомінальний сепсис: сучасний стан проблеми / Р.І. Сидорчук, П.Д. Фомін, О.Й. Хомко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. – Т.Х, №3 (37). – С.36 – 39.
- 139) Симонян К.С. Перитоніт / К.С. Симонян. – М.: Медицина, 1971. – 295с.
- 140) Сипливий В.О., Шаповалов Є.А., Хабусєв В.К., Євтушенко Д.В. Прогностична цінність шкал оцінки важкості перитоніту при плануванні лапаросанаций // Харківська хірургічна школа. – 2008. - № 2. – С. 222 – 225.
- 141) Сипливый В.А. Индивидуализация программы лапаросанаций при хирургическом лечении распространенного перитонита / В.А.

- Сипливый, Е.А. Шаповалов, В.К. Хабусев, Д.В. Евтушенко // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 129 – 132.
- 142) Сипливый В.А. Морфометрическое исследование гемомикроциркуляторного русла кишечника при остром перитоните / В.А. Сипливый, С.В. Гринченко, Н.И. Горголь, В.В. Доценко, А.В. Евтушенко // Український Журнал Хірургії. – 2013. - № 3 (22). – С. 166 – 171.
- 143) Сипливый В.А. Прогнозирование исхода перитонита с использованием гематологических индексов / В.А. Сипливый, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 4.1 (36). – С. 355 – 357.
- 144) Сипливый В.А. Релапаротомия и видеолaparосанация у больных с разлитым перитонитом с учетом показателей синдрома энтеральной недостаточности / В.А. Сипливый, С.В. Гринченко, В.В. Доценко, Д.В. Евтушенко, В.И. Робак // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 157 – 159.
- 145) Сипливый В.А. Хирургический сепсис: современные подходы к оценке тяжести / В.А. Сипливый, С.В. Гринченко, А.В. Береснев, Д.В. Евтушенко // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 1. – С. 121 – 124. 127
- 146) Скрипинець Ю.П. Динаміка показників ендогенної інтоксикації та неспецифічної резистентності при комплексному лікуванні хворих на перитоніт із застосуванням регіонарної ендолімфатичної комбінованої терапії / Ю.П. Скрипинець, С.С. Філіп, Р.М. Сливка // Acta Medica Leopoldensia. – 2008. – Vol. 14, № 3. – С. 112 – 115.
- 147) Скрипинець Ю.П. Динаміка показників клітинного імунітету при комплексному лікуванні перитоніту із застосуванням регіонарної ендолімфатичної комбінованої терапії / Ю.П. Скрипинець, С.С. Філіп, О.М. Вайнагій, С.С. Чудак // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Том 9, випуск 1 (25). – С. 163 – 165.

- 148) Скрипко В.Д. Стан процесів вільнорадикального окислення та ендогенної інтоксикації у хворих на гостру тонкокишкову непрохідність // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 164 – 167.
- 149) Слонецький.Б.І. Місце пріоритетних факторів у лікувально-діагностичній тактиці у пацієнтів з гострим розлитим перитонітом / Б.І. Слонецький, М.В. Максименко, С.Г. Керашвілі [та ін.] // Медицина неотложных состояний. – 2012. - №6 (45). – С. 127-128.
- 150) Соколев Д.В. Клинико-морфологические аспекты течения раневого процесса под воздействием переменного электромагнитного поля с ферропластами / Д.В. Соколев // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 1. – С. 133 – 135.
- 151) Сперанский И.И. Общий анализ крови – все ли возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И.И. Сперанский, Г.Е. Самойленко, М.В. Лобачева // Интенсивная терапия. – 2009. - № 6. – С. 26 – 31.
- 152) Суковатых Б.С. Лечение распространенного гнойного перитонита / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, А.Е. Букреева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. - №9. – С.42-47. 138
- 153) Суковатых Б.С. Показания, противопоказания и технология видеоэндоскопических санаций брюшной полости при распространенном перитоните / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, П.А. Иванов, Е.М. Миляев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. - №5. – С.18 - 23.
- 154) Черний В.И. Иммунокорекция в комплексе интенсивной терапии хирургического сепсиса / В.И. Черний, А.Н. Нестеренко: методические рекомендации МЗ Украины. – К., 2010. – 76с.
- 155) Черний В.И. Экстракорпоральная антибиотикотерапия при лечении перитонита / В.И. Черний, Б.Б. Прокопенко, А.Н. Колесников,

- С.В. Межаков, Е.К. Шраменко, М.Н. Снегина, Л.В. Логвиненко // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 1. – С. 138 – 140.
- 156) Чурпій І.К. Лікування парезу кишечника в післяопераційному періоді при перитоніті / І.К. Чурпій, О.В. Пиптюк, К.Л. Чурпій, В.К. Чурпій // Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2013. – Том 13, випуск 1 (41). – С. 187 – 188.
- 157) Чурпій І.К. Методи корекції печінкової недостатності при перитоніті // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". – 2009. – Вип. 36. – С. 159 – 160.
- 158) Чурпій І.К. Прогнозування летальності пацієнтів з урахуванням післяопераційних ускладнень / І.К. Чурпій // Медична інформатика та інженерія. – 2013. - №1. – С. 34 – 37.
- 159) Чурпій. І.К. Зміни клітинної ланки імунітету у хворих оперованих з причини перитоніту / І.К. Чурпій, О.В. Пиптюк, І.О. Якубовська // Клінічна хірургія. – 2014. - №3. – С.10 -11.
- 160) Шаповал С.Д. Критерии диагностики хирургического сепсиса /С.Д. Шаповал, Б.М. Даценко, Д.А. Ледньов // Харківська хірургічна школа. – 2009. - № 4.1 (36). – С. 371 – 373.
- 161) Шапринський В.О. Оперативне лікування дефектів передньої черевної стінки внаслідок хірургічного лікування розповсюдженого гнійного перитоніту/ В.О. Шапринський, О.О. Воровський // Шпитальна хірургія. – 2012.- №3. – с.18 - 20.
- 162) Шахова Т.І. Післяопераційний перитоніт і внутрішньоочеревинні абсцеси із розвитком поліорганної недостатності і септичного шоку. Діагностика, прогноз перебігу, лікування / Т.І. Шахова, Коломійцев В.І., Посівнич М.М., Лукавецький О.В., Довгань Ю.П., Жемела В.Г., Павловський М.П. // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 110 – 114.

- 163) Andersson M.F. Assessment of carbon monoxide values in smokes: a comparison of carbon monoxide in expired air and carboxyhaemoglobin in arterial blood / M.F. Andersson, A.M. Moller // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2010. – N 27 (9). – P. 812 – 818.
- 164) Angus D. C. Severe sepsis and septic shock / D.C. Angus, V.D. Poll // *New England Journal Medicine.* – 2013. - №369 (9). – P. 840 – 851.
- 165) Annecke T. Shedding of the coronary endothelial glycocalyx: effects of hypoxia / reoxygenation vs ischaemia / reperfusion / T. Annecke, J. Fischer, H. Hartmann, J. Tschoep et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – N 107 (5). – P. 679 – 686.
- 166) Bader F.G. Diffuse postoperative peritonitis – Value of Diagnostic Parameters and impact of Early Indication for Relaparotomy / F.G. Bader, M. Shroder, P. Kujath // *European Journal of medical research.* – 2009. - №3.- P. 491-496.
- 167) Baker T.A. Systemic release of cytokines and heart shock proteins in porcine models of polytrauma and hemorrhage / T.A. Baker, J. Romero, H.H. Bach, J.A. Strom et al. // *Crit. Care Med.* – 2012. – N 40 (3). – P. 876 – 885.
- 168) Barbosa V.M. Effect of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers and clinical outcomes in septic patients: a randomized controlled clinical trial // V.M. Barbosa, E.A. Miles, C. Calhau, E. Lafuente et al. // *Crit. Care.* – 2010. – N 14 (1). – P. 5.
- 169) Batra H. Mannheim peritonitis index as an evaluative tool in predicting mortality in patients of perforation peritonitis / H.Batra, D. Gupta, R. Batra [et al.] // *CIBTech Journal of surgery.* – 2013. – Vol.2 (3). – P. 30 – 35.
- 170) Bauer I. Carbon monoxide – from mitochondrial poisoning to therapeutic use / I. Bauer, B.H. Pannen // *Crit. Care.* – 2009. – N 13 (4). – P. 220.
- 171) Bedirli N. Thoracic epidural bupivacaine attenuates inflammatory response, intestinal lipid peroxidation, oxidative injury and mucosal apoptosis induced by mesenteric ischemia / reperfusion / N. Bedirli, N. Akyurek, O.

- Kurtipek, M. Kavutcu et al. // *Anesth. Analg.* – 2011. – N 113 (5). – P. 1226 – 1232.
- 172) Bryk J.A., Nature of myeloid cells expressing arginase 1 in peripheral blood after trauma / J.A. Bryk, P.J. Popovic, M.S. Zenati, V. Munera et al. // *J. Trauma.* – 2010. – N 68 (4). – P. 843 – 852.
- 173) Byrnes M.C. Early enteral nutrition can be successfully implemented in trauma patients with an open abdomen / M.C. Byrnes, P. Reicks, E. Irwin // *Am. J. Surg.* – 2010. – N 199 (3). – P. 359 – 362.
- 174) Cavazzutti I. C. Tarly use of immunoglobulin in septic shok / I.C. Cavazutti, L.R. Rinaldi, L.D. Donno [et al.] // *Critical Care.* – 2010. – Vol.14. – P. 25.
- 175) Nascimento D.C. Role of regulatory T-cells in long-term immune dysfunction associated with severe sepsis / D.C. Nascimento, J.C. Alves-Filho, F. Sonego, S.Y. Fukada, M.S. Pereira et al. // *Crit. Care Med.* – 2011. – N 42 (8). – P. 1718 – 1725.
- 176) Deniel R. Surviving the first hours in sepsis: getting the basic right (an intensivst s perspective) / R. Deniel // *J. Antimicr. Chemother.* – 2011. – Vol. 66, №2. – P. 11- 23.
- 177) Dinh T.N. Cytokine therapy with interleukin-2 / antiinterleukin-2 monoclonal antibody complexes expands CD4+, CD25+, Foxp3+ regulatory T-cells and progression of atherosclerosis / T.N. Dinh, T.S. Kyaw, P. Kanellakis, K. To et al. // *Circulation.* – 2012. – N 126 (10). – P. 1256 – 1266.
- 178) Dong Z. Peritoneal lavage for severe acute pancreatitis: a systematic review of randomized trials / Z. Dong, M.S. Petrov, J. Xu, S. Shanbhag, J.A. Windsor et al. // *World J. Surg.* – 2010. – N 34 (9). – P. 2103 – 2108.
- 179) Dyson A. The impact of inspired oxygen concentration on tissue oxygenation during progressive haemorrhage / A. Dyson, R. Stidwill, V. Taylor, M. Singer // *Intensive Care Med.* – 2009. – N 35 (10). – P. 1783 – 1791.

- 180) Esen F. Intravenous immunoglobulins prevent the breakdown of the blood-brain in experimentally induced sepsis / F. Esen, E. Senturk, P.E. Ozcan et al. // *Crit. Care Med.* – 2012. – N 40 (4). – P. 1214 – 1220.
- 181) Finney S.J. Differences in lipopolysaccharide and lipoteichoic acid – induced cytokine / chemokine expression / S.J. Finney, S.K. Leaver, T.W. Evans, A. Burke-Gaffney // *Intensive Care Med.* – 2012. – N 38 (2). – P. 324 – 332.
- 182) Fortin C.F. Sepsis, leukocytes and nitric oxide: an intricate affair / C.F. Fortin, P.P. McDonald, T. Fulop, O. Lesur // *Shock.* – 2010. – N 33 (4). – P. 344 – 352.
- 183) Fujita M. Hyperoxia suppresses excessive superoxide anion radical generation in blood, oxidative stress, early inflammation and endothelial injury in forebrain ischemia/reperfusion rats: laboratory study / M. Fujita, R. Tsuruta, T. Kaneko, Y. Otsuka et al. // *Shock.* – 2010. – N 34 (3). – P. 299 – 305.
- 184) Guillame R. Septic peritonitis: Treatment and prognosis / R. Guillame, R. Avery Bennet // *Critical care.* – 2011. – Vol. 1, №1. – P. 1186 – 1195.
- 185) Hamer M. Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall II cohort study / M. Hamer, S. Sabia, G.D. Batty, M.J. Shipley et al. // *Circulation.* – 2012. – N 126 (8). – P. 928 – 933.
- 186) Hare G.M. Plasma methemoglobin as a potential biomarker of anemic stress in humans / G.M. Hare, A. Mu, A. Romaschin, A.K. Tsui et al. // *Can. J. Anaesth.* – 2012. – N 59 (4). – P. 348 – 356.
- 187) Hiller J. A retrospective observational study examining the admission arterial to end-tidal carbon dioxide gradient in intubated major trauma patients / J. Hiller, A. Silvers, D.R. McIlroy, L. Niggemeyer et al. // *Anaesth. Intensive Care.* – 2010. – N 38 (2). – P. 302 – 306.
- 188) Hollenberg S.M. Nitric oxide in critical illness / S.M. Hollenberg, I. Cinel // *Crit. Care.* – 2009. – N 13 (4). – P. 218.

- 189) Hou J. Hou Effect of hyperbaric oxygen and ulinastatin on plasma endotoxin, soluble CD14, endotoxin-neutralizing capacity and cytokines in acute necrotizing pancreatitis / J. Hou, M.W. Zhu, X.W. He, J.M. Wei, Y.G. Li et al. // *Can. J. Surg.* 2010. – N 53 (4). – P. 241 – 245.
- 190) Kanagawa F. Protective effect of carbon monoxide inhalation on lung injury after hemorrhagic shock/resuscitation in rats / F. Kanagawa, T. Takahashi, K. Inoue, H. Shimizu et al. // *J. Trauma.* – 2010. – N 69 (1). – P. 185 – 194.
- 191) Kibe S. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care / S. Kibe, K. Adams, G. Barlow // *Journal Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol.66 – P. 33- 40.
- 192) Kopterides P. Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients / P. Kopterides, I. Tsangaris // *Minerva Anesthesiol.* – 2012. – N 78 (7). – P. 823 – 835.
- 193) Lapichino G. Time course of endogenous nitric oxide inhibitors in severe sepsis in humans / G. Lapichino, M. Umbrello, M. Albicini, P. Spanu et al. // *Minerva Anesthesiol.* – 2010. – N 76 (5). – P. 325 – 333.
- 194) Lee W.L. Sepsis and endothelial permeability / W.L. Lee, A.S. Slutsky // *New England Journal Medicine.* – 2010. №363 (7). – P. 689 -691.
- 195) Lemaire S. Cellular pharmacokinetics of the novel biaryloxazolidinone radezolid in phagocytic cells: studies with macrophages and polymorphonuclear neutrophils/ S. Lemaire, P.M. Tulkens, F. Bambeke // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2010. – N 54 (6). – P. 2540 – 2548.
- 196) Malekan R. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism / R. Malekan, P.C. Saunders, C.J. Yu, K.A. Brown et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – N 94 (1). – P. 104 – 108.
- 197) Matsukava A. Abberant inflammation and lethality to septic peritonitis in mice lacking STAT 3 in macrophages and neutrofiles / A. Matsukava. K.

- Takeda, S. Kudo [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 2014. - №14. – P 6198 – 6502.
- 198) Mentula P., Leppaniemi A. Prophylactic open abdomen in patients with postoperative intra-abdominal hypertension // *Crit. Care*. – 2010. – N 14 (1). – P. 111.
- 199) Moschen A.R. Anti-inflammatory effects of excessive weight loss: potent suppression of adipose interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha expression / A.R. Moschen, C. Molnar, S. Geiger, I. Graziadei et al. // *Gut*. – 2010. – N 59 (9). – P. 1259 – 1264.
- 200) Nichol A.D. Hypercapnic acidosis reduces oxidative reactions in endotoxin-induced lung injury / A.D. Nichol, D.F. Cronin, F. Naughton, N. Hopkins et al. // *Anesthesiology*. – 2010. – N 113 (1). – P. 116 – 125.
- 201) Pierrakos C. Sepsis biomarkers: a review / C. Pierrakos, J.L. Vincent // *Crit. Care*. – 2010. – N 14 (1). – P. 15.
- 202) Prakash P.S. Human microparticles generated during sepsis in patients with critical illness are neutrophil-derived and modulate the immune response / P.S. Prakash, C.C. Caldwell, A.B. Lentsch, T.A. Pritts, B.R. Robinson // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2012. – N 73 (2). – P. 401 – 407.
- 203) Qadan M. Oxygen and surgical site infection: a study of underlying immunologic mechanisms / M. Qadan, C. Battista, S.A. Gardner, G. Anderson et al. // *Anesthesiology*. – 2010. – N. 113 (2). – P. 369 – 377.
- 204) Ramakers B.P. How systemic inflammation modulates adenosine metabolism and adenosine receptor expression in humans in vivo / B.P. Ramakers, K.E. Wever, M. Kox, P.H. van den Broek et al. – 2012. – N 40 (9). – P. 2609 – 2616.
- 205) Rather S.A. Drainage vs no drainage in secondary peritonitis with sepsis following complicated appendicitis in adults in the modern era antibiotics / S.A. Rather, S.U. Bai, A.A. Malic, A. Khan // *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2013. - №27; 5 (11). –P. 300 – 305.

- 206) Regner J.L., Kobayashi L., Coimbra R. Surgical strategies for management of the open abdomen // *World J. Surg.* – 2012. – N 36 (3). – P. 497 – 510.
- 207) Regueira T. Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock and hypoxaemia / T. Regueira, S. Djafarzadeh, S. Brandt, J. Gorrasi et al. // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – N 56 (7). – P. 846 – 859.
- 208) Riche F. Local and systemic innate immune response to secondary human peritonitis / F. Riche, E Gayat, E. Collet // *Critical care.* -2013.- Vol. 17, №5. – P. 338 – 345.
- 209) Ruttinger D. Acute prognosis of critically ill patients with secondary peritonitis: the impact of the number of surgical revisions and of the duration of surgical therapy / D. Ruttinger, D. Kuppinger, M. Holzwimmer, S. Zander et al. // *Am. J. Surg.* – 2012. – N 204 (1). – P. 28 – 36.
- 210) Salagianni M. Toll-like receptor 7 protects from atherosclerosis by constraining inflammatory macrophage activation / M. Salagianni, I.E. Galani, A.M. Lundberg, C.H. Davos et al. // *Circulation.* – 2012. – N 126 (8). – P. 952 – 962.
- 211) Sallisalmi M. Vascular adhesion protein-1 and syndecan-1 in septic shock / M. Sallisalmi, J. Tenhunen, R. Yang, N. Oksala, V. Pettila // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2012. – N 56 (3). – P. 316 – 322.
- 212) Sartelli M. A focus on intra-abdominal infection / M. Sartelli // *World Journal of Emergency Surgery.* – 2010. - №5 (Suppl. 9). – P.1 - 20.
- 213) Schuetz P., Briel M., Christ-Crain M., Stolz D. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – N 55 (5). – P. 651 – 662.
- 214) Seguin P. Are enterococci playing a role in postoperative peritonitis in critically ill patients / P. Seguin, C. Brianchon, Y. Launey, B. Laviolle et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2012. – N 31 (7). – P. 1479 – 1485.

- 215) Seitz D.H. Alveolar macrophage phagocytosis is enhanced after blunt chest trauma and alters the posttraumatic mediator release / D.H. Seitz, A. Palmer, U. Niesler, J.S. Froba et al. // *Shock*. – 2011. – N 36 (6). – P. 621 – 627.
- 216) Shamir M.Y., Avramovich A., Smaka T. The current status of continuous noninvasive measurement of total carboxy and methemoglobin concentration // *Anesth. Analg.* – 2012. – N 114 (5). – P. 972 – 978.
- 217) Shu Y. Xenon pretreatment attenuates anesthetic-induced apoptosis in the developing brain in comparison with nitrous oxide and hypoxia/ Y. Shu, S.M. Patel, C. Pac-Soo // *Anesthesiology*. – 2010. – N 113 (2). – P. 360 – 368.
- 218) Szabo C. Pathophysiological roles of peroxynitrite in circulatory shock /C. Szabo, K. Modis // *Shock*. – 2010. – N 34 (1). – P. 4 – 14. 204
- 219) Tomova G.S. Relation between hemoglobin a(1)c and outcomes in heart failure patients with and without diabetes mellitus /G.S. Tomova, V. Nimbal, T.B. Horwich // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – N 109 (12). – P. 1767 – 1773.
- 220) Trevelin S.C. Toll-like receptor 9 activation in neutrophils impairs chemotaxis and reduces sepsis outcome / S.C. Trevelin, J.C. Alves-Filho, F. Sonogo, W. Turato et al. // *Crit. Care Med.* – 2012. – N 40 (9). – P. 2631 – 2637.
- 221) Trzeciak S. A prospective multicenter cohort study of the association between global tissue hypoxia and coagulation abnormalities during early sepsis resuscitation / S. Trzeciak, A.E. Jones, N.I. Shapiro, A.E. Pusateri et al. // *Crit. Care Med.* – 2010. – N 38 (4). – P. 1092 – 1100.
- 222) Ueno C. Arginine-enriched total parenteral nutrition improves survival in peritonitis by normalizing NFkappaB activation in peritoneal resident and exudative leukocytes / C. Ueno, K. Fukatsu, Y. Maeshima, T. Moriya et al. // *Ann. Surg.* – 2011. – N 253 (5). – P. 959 – 965.
- 223) Vishvani A. Efficacy of possum scoring system in predicting mortality and morbidity in patients of peritonitis undergoing laparotomy / A. Vishvani,

- V. Gaikwad, S. Murchite // International Journal of scientific study. – 2014. – Vol. 2, №4. – P. 29 -36.
- 224) Wang Y. Tryptophan metabolism to kynurenine is a potential novel contributor to hypotension in human sepsis / Y. Wang, G.J. Maghzal, W.M. Mak, C. Woolfe et al. // Crit. Care Med. – 2011. – N 39 (12). – P. 2678 – 2683.
- 225) Ward D.S. Hypoxia: developments in basic science, physiology and clinical studies / D.S. Ward, S.B. Karan, J.J. Pandit // Anaesthesia. – 2011. – N 66 (2). – P. 19 – 268.
- 226) Warndorf M.G. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis / M.G. Warndorf, J.T. Kurtzman, M.J. Bartel, M Cox, T. Mackenzie et al. // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2011. №9. – P.705-709.
- 227) Wax D.B. Intraoperative carbon dioxide management and outcomes / D.B. Wax, H.M. Lin, S. Hossain, S.B. Porter // Eur. J. Anaesthesiol. – 2010. – N 27 (9). – P. 819 – 823.
- 228) Wei Y. Carbon monoxide-releasing molecule-2 (CORM-2) attenuates acute hepatic ischemia reperfusion injury in rats / Y. Wei, P. Chen, M. de Bruyn, W. Zhang et al. // BMC Gastroenterol. – 2010. – N 10. – P. 42.
- 229) Willoughby S.R. Ramipril sensitizes platelets to nitric oxide: implications for therapy in high-risk patients / S.R. Willoughby, S. Rajendran, W.P. Chan, N. Procter et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012. – N 60 (10). – P. 887 – 894.
- 230) Yabluchanskiy A. CORM-3 a carbon monoxide-releasing molecule, alters the inflammatory response and reduces brain damage in a rat model of hemorrhagic stroke / A. Yabluchanskiy, P. Sawle, C.J. Green, R. Foresti et al. // Crit. Care Med. – 2012. – N 40 (2). – P. 544 – 552.

ДОДАТОК А.1

Показники цитокінового профілю та маркери ССЗВ у хворих з ГП в залежності від стадії ГП, n=126, M±m

Показник	Реактивна стадія (n=49)		Токсична стадія (n=41)		Термінальна стадія (n=36)		Донори (n=10)
	Контр. (n=26)	Осн. (n=23)	Контр. (n=20)	Осн. (n=21)	Контр. (n=19)	Осн. (n=17)	
t тіла, °C	37,8±0,05**	37,8±0,06**	38,1±0,04**	38,1±0,05**	38,6±0,05**	38,6±0,06**	36,62±0,09
PS/хв.	95,5±1,57**	95,3±1,59**	106,2±1,52**	106,8±1,55**	112,3±2,36**	112,6±2,4**	72,5±1,89
САТ, мм.рт.с Т	114,3±2,65**	117,4±3,14**	102,7±1,76**	104,5±2,14**	85,2±1,34**	83,7±1,68**	124,8±2,34
Лейко-цитоз, 10 ⁹	14,5±0,18***	14,4±0,17***	16,9±0,13***	17,1±0,34***	19,8±0,33***	19,7±0,31***	6,5±0,36×10 ⁹
СРП, мг/л	26,02±0,237** *	26,04±0,236** *	31,83±0,363***	31,9±0,369***	36,9±0,294** *	36,88±0,291** *	8,5±0,55
ІЛ – 1, пг/мл	34,89±0,421** *	34,87±0,419** *	72,1±0,21***	72,3±0,24***	119,4±0,60** *	120,5±0,64***	26,5±1,22
ІЛ – 2, пг/мл	3,68±0,11****	3,67±0,1****	7,88±0,140****	7,84±0,144**** *	4,85±0,11***	4,88±0,104***	1,46±0,04
ІЛ-4, пг/мл	13,2±0,47****	13,3±0,5****	39,6±0,74****	39,9±0,77****	28,7±0,59****	27,3±0,51***	2,3±1,42
ІЛ – 6, пг/мл	23,5±0,74****	23,6±0,76****	32,8±0,69****	32,3±0,7****	26,6±0,46****	26,1±0,42***	4,2±0,72
ТНФ-α, пг/л	87,4±0,86***	87,5±0,88***	138,36±3,103** *	139,17±3,10** *	255,2±2,88** *	250,4±2,85***	75,1±9,26

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001 - ****.

ДОДАТОК А.2

Показники імунного профілю у хворих з ГП в залежності від стадії ГП, n=126, M±m

Показник	Реактивна стадія(n=49)		Токсична стадія (n=41)		Термінальна стадія(n=36)		Група донорів (n=10)
	Контр. (n=26)	Осн. (n=23)	Контр. (n=21)	Осн. (n=20)	Контр. (n=19)	Осн. (n=17)	
CD3,%	49,6±0,7***	49,68±0,75***	44,2±0,44***	43,8±0,4***	33,6±0,52***	33,4±0,49***	57,3±1,4
CD4, %	29,3±0,62***	29,4± 0,65***	26,7±0,4***	26,4±0,37***	23,5±0,48***	23,8±0,45***	36,7±0,92
CD8,%	22,6±0,52*	22,8±0,5%*	23,5±0,25*	23,7±0,24*	23,9±0,41*	23,6±0,39*	22,6±0,74
CD4/CD8	1,29±0,024***	1,3±0,026***	1,13±0,018**	1,11±0,02**	0,98±0,018***	1,01±0,017***	1,51±0,08
CD 19,%	22,6±0,52	22,3%±0,5	27,7±0,3%	27,9±0,34	25,2± 0,25	25,7±0,3	20,6±0,8
CD16,%	20,1±0,4%***	20,3±0,45***	21,6±0,2**	21,1±0,18**	13,9±0,45**	13,7±0,4**	15,6±0,6
CD25,%	42,3±0,55****	42,6±0,58****	36,8±0,48**	36,5±0,5*	30,8±0,42**	31,0±0,39**	35,2±0,8
CD95,%	7,3±0,02***	7,35±0,022***	7,9±0,02***	7,95±0,022***	8,4±0,03***	8,45±0,04***	4,7±0,51
IgG, г/л	17,8±0,24****	17,6±0,22****	20,1±0,30***	20,3±0,32***	14,1±0,21****	14,4±0,23****	9,2±0,24
IgM, г/л	2,40±0,22***	2,44±0,2****	3,62±0,125****	3,65±0,12****	1,88±0,15*	1,91±0,17*	1,6±0,15
IgA, г/л	1,88±0,10**	1,9±0,13**	1,42±0,08***	1,38±0,07***	0,90 ± 0,1****	0,92 ± 0,11****	2,3±0,12

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p <0,001-****.

ДОДАТОК А.3

Показники ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих в залежності від стадії ГП, n=126, M±m

Показник	Реактивна стадія(n=49)		Токсична стадія(n=41)		Термінальна стадія(n=36)		Донори (n=10)
	Контр. (n=26)	Осн. (n=23)	Контр. (n=21)	Осн. (n=20)	Контр. (n=19)	Осн. (n=17)	
Ег, 10 ¹² /л	3,99± 0,031***	3,96± 0,027***	3,76± 0,044***	3,74± 0,045***	3,54± 0,032***	3,53± 0,034***	4,32± 0,005
Нв, г/л	130,8± 1,39***	130,4± 1,5***	125,1± 0,86***	124,9± 0,9***	114,5± 1,13***	114,1± 1,17***	139,2± 2,14
ШЗЕ, мм/год.	34,4± 0,78***	34,6± 0,8***	46,2± 0,65***	46,4± 0,67***	58,1± 0,85***	58,3± 0,87***	13,1± 0,74
Загал. білок, г/л	66,65± 0,715****	66,53± 0,72****	60,2± 0,42****	60,3± 0,4****	57,1± 0,80***	56,8± 0,82***	76,8± 1,46
Сечовина, ммоль/л	9,6±0,18***	9,5±0,2***	13,6±0,22***	13,8±0,25***	16,3±0,49***	16,4±0,47***	5,44±0,45,
Креатинін, мкмоль/л	118,7± 1,32***	119,3± 1,36***	141,1± 1,70***	141,4± 1,75***	213,2± 5,67***	215,4± 5,55***	68,2± 3,94
МСМ, од. оп. щільн.	0,309± 0,002***	0,310± 0,003***	0,374± 0,001***	0,376± 0,001***	0,463± 0,003***	0,462± 0,003***	0,187± 0,010
ЛП	5,35± 0,157****	5,37± 0,16****	7,11± 0,085****	7,14± 0,087****	8,39± 0,114****	8,4± 0,116****	1,0± 0,1
МтНв, %	7,71± 0,03****	7,72± 0,03****	12,81± 0,1****	12,78± 0,12****	20,15± 0,22****	20,17± 0,23****	2,05± 0,4
СОНв, %	4,76± 0,023****	4,79± 0,025****	5,63± 0,051****	5,65± 0,05****	7,9± 0,08****	7,91± 0,078****	2,2± 0,21

Примітка: $p > 0,05$ - *; $p < 0,05$ - **; $p < 0,01$ - ***; $p < 0,001$ - ****.

ДОДАТОК А.4.

Показники цитокінового профілю та ССЗВ у хворих з ГП в залежності від поширення перитоніту, $n=126$, $M \pm m$

Показник	Місцевий (n=45)		Дифузний (n=42)		Розлитий (n=39)		Донори (n=10)
	Контр. (n=23)	Осн. (n=22)	Контр. (n=22)	Осн. (n=20)	Контр. (n=20)	Осн. (n=19)	
t тіла, °C	37,86±0,058****	37,88±0,06****	38,21±0,071**** *	38,25±0,075** *	38,37±0,068** *	38,42±0,074** *	36,62±0,09
PS/хв.	97,3± 0,81**	96,4± 0,91**	106,7±1,25*	107,5±1,31*	109,4±1,65*	110,5±1,78*	72,5±1,89
САТ, мм.рт.с Т	113,4±1,78**	115,6±1,85**	99,8±1,98**	102,3±1,85**	93,9**±1,76	91,5±1,88**	124,8±2,3 4
Лейкоцитоз	14,95±0,22**	15,3±0,24**	16,6±0,21**	16,4±0,25**	18,6±0,34****	18,9±0,46****	6,5±0,36×10 ⁹
СРП, мг/л	26,36±0,28****	26,15±0,3****	31,03±0,50****	30,80±0,45****	35,22±0,49****	36,1±0,55****	8,5±0,55
ІЛ – 1, пг/мл	44,1±2,12****	45,25±2,14****	74,4±2,97****	75,1±3,78****	89,5±3,15****	92,0±3,62****	26,5±1,22
ІЛ – 2, пг/мл	4,51±0,45****	4,60±0,38****	5,75±0,29*	5,83±0,25*	5,89±0,35*	5,74±0,29*	1,46±0,04
ІЛ-4, пг/мл	18,35±1,67	17,72± 1,79	29,48±1,89*	28,5±1,94*	31,8±1,43*	32,3±1,37*	2,3±1,42
ІЛ – 6, пг/мл	25,15±0,98**** *	24,85±1,02**** *	28,18±1,24*	27,91±1,31*	28,6±0,72*	28,1±0,85*	4,2±0,72
ТНФ-α, пг/л	88,95±1,13****	89,64±1,15****	153,34±9,29****	157,5±8,4****2	191,29±8,58** *	188,35±8,39** *	75,1±9,26

Примітка. $p > 0,05$ (між формами перитоніту) - *; $p < 0,05$ - **; $p < 0,01$ - ***; $p < 0,001$ - **** - в порівнянні з донорами.

ДОДАТОК А.5.

Показники імунного профілю у хворих з ГП в залежності від поширення перитоніту, n=126, M±m

Показник	Місцевий (n=45)		Дифузний (n= 42)		Розлитий (n =39)		Донори (n=10)
	Контр. (n=23)	Осн. (n=22)	Контр. (n=22)	Осн. (n=20)	Контр. (n=20)	Осн. (n=19)	
CD3,%	48,5±0,41***	48,1±0,33***	41,4±1,11***	42,2±1,21***	38,4±1,44***	39,1± 1,32***	57,3±1,4
CD4,%	28,7±0,43	29,1±0,6	26,0±0,44*	26,4±0,52*	25,1±0,5%*	25,7±0,49*	36,7±0,92
CD8,%	22,8±0,22*	22,4±0,25*	23,4±0,28%^{a*}	23,6±0,3^{a*}	23,5±0,21^{a*}	23,3±0,25^{a*}	22,6±0,74
CD4/CD8	1,26±0,024***	1,29±0,022***	1,11±0,018 ^{a***}	1,14±0,02 ^{a***}	1,06±0,06 ^{a***}	1,09±0,07 ^{a***}	1,51±0,08
CD19,%	23,5±0,42 **	23,8%±0,5**	25,6±0,32 ^{a**}	26,1±0,41 ^{a**}	26,2±0,35 ^{a**}	26,4±0,4 ^{a**}	20,6±0,8
CD16,%	20,4±0,29***	20,7±0,34***	18,5±0,52***	19,0±0,46***	17,3±0,59***	17,6±0,69***	15,6±0,6
CD25,%	41,2±0,45***	41,6±0,34***	35,6±0,64*	35,2±0,72^{a*}	33,8±0,52	34,3±0,61^{a*}	35,2±0,8
CD95,%	7,42±0,06***	7,48±0,05***	7,93±0,07 ^{a***}	7,91±0,08 ^{a***}	7,99±0,08 ^{a***}	8,03±0,07 ^{a***}	4,7±0,51
Ig G,г/л	18,3±0,23 ^{aa****}	17,9±0,36^{a****}	17,5±0,4^{a****}	17,7±0,44^{a****}	16,6±0,69^{a****}	16,8±0,56^{a****}	9,2±0,24
Ig M ,г/л	2,66±0,22 ^{a***}	2,70±0,35^{a***}	2,78±0,185 ^{a***}	2,84±0,19^{a***}	2,52±0,24^{a***}	2,61±0,19^{a***}	1,6±0,15
Ig A,г/л	1,79± 0,11***	1,75± 0,08***	1,33± 0,08 ^{aa ***}	1,25± 0,09^{a***}	1,17± 0,06 ^{aa***}	1,14± 0,09^{a***}	2,3± 0,12

Примітка : p>0,05 - ^a, p<0,05 - ^{aa}(для форм перитоніту);p>0,05 - *,p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p <0,001-****-в порівнянні з донорами.

ДОДАТОК А.6.

Показники ендотоксикозу у хворихз ГП в залежності від його поширення, n=126, M±m

Показник	Місцевий(n=45)		Дифузний(n=42)		Розлитий (n=39)		Донори n=10
	Контр. (n=23)	Осн. (n=22)	Контр. (n=22)	Осн. (n=20)	Контр. (n=20)	Осн. (n=19)	
Ег, 10 ¹² /л	3,98± 0,03**	3,95± 0,03**	3,77± 0,047***	3,79± 0,04***	3,63± 0,03*****	3,6± 0,02*****	4,32± 0,005
Нв, г/л	131,2± 1,35***	130,1± 1,37***	124,2± 1,41****	123,3± 1,38****	118,9± 1,2****	117,8± 1,18****	139,2± 2,14
ШЗЕ, мм/год.	34,9± 0,86****	35,0± 0,84****	45,3± 1,08****	45,6± 1,05****	53,5± 1,1****	52,5± 1,07****	13,1± 0,74
загал. білок, г/л	65,94± 0,7***	66,04± 0,75***	60,1± 0,73*	60,3± 0,75*	59,4± 0,70*	58,9± 0,73*	76,8± 1,46
сечовина, ммоль/л	9,8± 0,25****	9,7± 0,20****	12,8± 0,18****	13,0± 0,21****	15,9± 0,39****	15,94± 0,405****	5,44± 0,45,
креатинін,мкмоль/л	119,2± 1,44****	120,2± 1,5****	134,7± 0,91****	136,1± 0,88****	164,1± 3,86****	167,1± 3,9****	68,2± 3,94
МСМ, од.оп.щільн.	0,314± 0,003****	0,318± 0,004****	0,381± 0,006****	0,384± 0,005****	0,415± 0,008****	0,417± 0,009****	0,187± 0,01
ЛШ	5,36± 0,16****	5,39± 0,14****	7,07± 0,2****	7,1± 0,22****	7,89± 0,12****	7,92± 0,14****	1,0±0,1
МтНв, %	8,60± 0,26****	8,53± 0,22****	13,27± 0,66****	13,5± 0,71****	15,64± 0,69****	15,69± 0,71****	2,05± 0,4
СОНв, %	5,37± 0,17****	5,31± 0,15****	5,87± 0,17****	5,91± 0,19****	6,62± 0,20****	6,60± 0,19****	2,2± 0,21

Примітка. p>0,05(між поширенням) - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p <0,001-****.

ДОДАТОК Б.1.

Динаміка цитокінового профілю та маркерів ССЗВ у хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП, n=26, M±m

Показник	Поступлення	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Норма
t тіла, °C	37,8±0,05	38,3±0,06****	38,1±0,05***	37,4±0,06***	36,9±0,04****	36,6±0,04****	36,62±0,09
PS/хв.	95,5±1,57	97,3±1,72*	93,2±1,84*	84,6±1,66****	76,7±0,87****	72,9±0,79****	72,5±1,89
САТ, мм.рт.ст	114,3±2,65	119,1±2,79*	123,5±2,01***	126,7±2,12***	126,9±3,42***	127,1±3,28***	124,8±2,34
Лейкоцитоз ×10 ⁹	14,5±0,18	16,1±0,32***	15,3±0,29**	13,5±0,25***	10,5±0,34****	8,3±0,22****	6,5±0,36
СРП, мг/л	26,02±0,237	31,0±0,41****	29,6±0,39****	26,1±0,41*	21,9±0,37****	17,2±0,32****	8,5±0,55
ІЛ – 1, пг/мл	34,89±0,421	48,4±0,71****	62,6±0,82****	54,3±0,74****	41,2±0,51****	34,1±0,38*	26,5±1,22
ІЛ – 2, пг/мл	2,68±0,11	4,11±0,22****	6,21±0,39****	9,42±0,51****	7,24±0,41****	5,46±0,33****	1,46±0,04
ІЛ-4, пг/мл	13,2±0,47	14,3±0,51*	16,7±0,54****	15,3±0,42***	13,7±0,51*	9,2±0,27****	2,3±1,42
ІЛ – 6, пг/мл	23,5±0,74	30,7±1,15****	27,5±1,3**	23,4±0,92*	19,2±0,88****	13,2±0,81****	4,2±0,72
ТНФ-α, пг/л	87,4±0,86	118,3±1,65****	114,5±1,34****	103,8±1,29****	94,7±1,22****	83,1±0,88***	75,1±9,26

Примітка : p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p <0,001-****.

ДОДАТОК Б.2.

Динаміка імунного профілю у хворих контрольної групи з реактивною стадією ГП, n=26, (M±m)

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
CD3,%	49,6±0,70	41,2±0,98****	44,3±0,87***	47,6±0,83*	50,2±0,93*	54,3±0,79****	57,3±1,4
CD4,%	29,3±0,62	25,9±0,71***	26,8±0,69**	29,7±0,62*	31,9±0,88**	36,4±0,92****	36,7±0,92
CD8,%	22,6±0,52	21,8±0,42*	22,4±0,37*	22,8±0,44*	21,7±0,39*	22,2±0,51*	22,6±0,74
CD4/CD8	1,29±0,024	1,19±0,021**	1,19±0,026**	1,30±0,042*	1,47±0,054****	1,63±0,037****	1,51±0,08
CD19,%	22,6±0,52	25,9±0,71****	24,6±0,49***	23,2±0,52*	20,7±0,51**	20,6±0,81**	20,6±0,8
CD16,%	20,1±0,4	21,2±0,34**	20,7±0,31*	19,4±0,45*	18,1±0,31***	17,5±0,32****	15,6±0,6
CD25,%	42,3±0,55	46,1±0,4****	45,7±0,55***	43,0±0,5*1	42,1±0,48*	39,7±0,71***	35,2±0,8
CD95,%	7,3±0,02	7,69±0,05****	7,55±0,04****	7,21±0,05*	7,10±0,03***	6,91±0,04****	4,7±0,51
Ig G, г/л	17,8±0,24	18,4±0,29*	17,4±0,31*	15,4±0,27****	13,0±0,33****	10,7±0,25****	9,2±0,24
IgM,г/л	2,40±0,22	2,89±0,19*	2,72±0,21*	2,47±0,19*	2,15±0,21*	1,94±0,18*	1,6±0,15
Ig A, г/л	1,88±0,10	1,61±0,08*	1,72±0,06*	1,84±0,08*	2,05±0,14*	2,28±0,11**	2,3±0,12

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p <0,001-****

ДОДАТОК Б.3.

Динаміка показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної групи з реактивною стадією

ГП, n=26, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
Ер, 10 ¹² /л	3,99± 0,0312	3,82± 0,05*	3,68± 0,047****	3,75± 0,038***	3,83± 0,035**	3,97± 0,068*	4,32± 0,005
Нв, г/л	130,8± 1,39	115,8± 1,55****	114,3± 1,22****	117,7± 1,25****	126,2± 1,73**	131,2± 1,05*	139,2± 2,14
ШЗЕ, мм/год.	34,4± 0,78	36,7± 0,64**	40,2± 0,79****	38,2± 0,72***	34,7± 0,52*	30,7± 0,48****	13,1± 0,74
загал. білок, г/л	66,65± 0,715	62,5± 0,6****4	58,7± 0,42****	60,1± 0,69****	62,8± 0,79***	65,9± 0,81*	76,8± 1,46
сечовина, ммоль/л	9,6± 0,18	13,5± 0,25****	12,1± 0,42***	10,7± 0,49**	8,5± 0,37**	7,4± 0,31****	5,44± 0,45,
креатинін, мкмоль/л	118,7± 1,32	140,2± 3,02****	132,7± 2,76****	123,5± 2,28*	110,5± 1,98***	105,2± 1,57****	68,2± 3,94
МСМ, од. оп. щільн.	0,309± 0,002	0,341± 0,005****	0,323± 0,003**	0,274± 0,004****	0,237± 0,002****	0,214± 0,003****	0,187± 0,010
ЛШ, Од	5,35±0,157	6,51±0,21****	5,31±0,317*	4,02±0,245***	3,29±0,34****	1,9±0,19****	1,0±0,1
МтНб, %	7,71±0,03	6,69±0,08****	4,89±0,04****	3,52±0,05****	2,8±0,03****	2,7±0,04****	2,05±0,4%
СОНб, %	4,76±0,023	3,84±0,04****	3,05±0,05****	2,42±0,03****	2,10±0,04****	2,05±0,06****	2,2±0,21%

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК Б.4.

Динаміка цитокінового профілю та маркерів ССЗВ у хворих контрольної групи з токсичною стадією ГП, n=19, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Норма
t тіла, С°	38,1±0,04	38,52±0,05**** *	38,14±0,05*	37,63±0,06**** *	36,91±0,05**** *	36,72±0,04**** *	36,62±0,0 9
PS/хв	106,2±1,52	114,6±2,24**	107,3±2,01*	91,5±2,05**	82,9±1,76****	75,6±1,69****	72,5±1,89
САТ, мм.рт.с Т	102,7±1,76	93,7±1,82****	98,5±2,19*	107,4±2,41*	118,3±2,57**** *	123,5±1,88**** *	124,8±2,3 4
Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л	16,9±0,13	18,3±0,21***	16,4±0,19*	13,9±0,24****	9,7±0,34****	8,1±0,31****	6,5±0,36
СРП, мг/л	31,83±0,363	35,83±0,51**** *	30,1±0,42*	27,2±0,51****	21,7±0,60****	18,3±0,49****	8,5±0,55
ІЛ – 1, пг/мл	72,1±0,21	91,7±0,45****	99,4±0,73****	80,7±0,65****	72,2±0,51*	53,8±0,79****	26,5±1,22
ІЛ – 2, пг/мл	7,88±0,140	5,34±0,19****	5,94±0,29****	7,46±0,51*	6,15±0,41****	5,37±0,34****	1,46±0,04
ІЛ-4, пг/мл	39,6±0,74	30,6±0,61****	32,7±0,76****	34,2±0,91****	32,4±0,74****	29,7±0,67****	2,3±1,42
ІЛ – 6, пг/мл	32,8±0,69	38,3±0,92****	37,2±0,84****	36,0±0,91***	31,3±0,77*	25,4±0,52****	4,2±0,72
ТНФ-α, пг/л	138,36±3,10 3	162,9±3,79**** *	154,1±3,57**** *	135,6±3,29*	119,4±2,75**** *	97,2±2,16****	75,1±9,26

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК Б.5.

Динаміка імунного профілю у хворих контрольної групи з токсичною стадією ГП, n=19, M±m

Показник	Поступлення	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
CD3,%	44,2±0,44	37,4±0,57****	30,3±0,51****	30,9±0,67*****	33,4±0,71****	36,7±0,52****	57,3±1,4
CD4,%	26,7±0,4	23,5±0,39***	21,2±0,42****	20,3±0,51****	24,7±0,65**	29,4±0,63***	36,7±0,92
CD8,%	23,5±0,25	22,4±0,31***	20,6±0,19****	19,5±0,28****	21,1±0,29****	22,9±0,34*	22,6±0,74
CD4/CD8	1,13±0,018	1,05±0,02**	1,03±0,01*****	1,04±0,02***	1,17±0,02*	1,28±0,01****	1,51±0,08
CD19,%	27,7±0,3	29,7±0,54***	29,3±0,62**	28,1±0,54*	27,4±0,49*	25,1±0,45****	20,6±0,8
CD16,%	21,6±0,2	18,4±0,31****	20,5±0,42**	21,4±0,35*	20,1±0,29**	19,2±0,37****	15,6±0,6
CD25,%	36,8±0,48	31,8±0,32****	33,1±0,37****	38,3±0,45**	33,1±0,41****	32,1±0,49****	35,2±0,8
CD95,%	7,9±0,02	8,35±0,045****	8,11±0,031****	7,94±0,04*	7,71±0,031****	7,41±0,022****	4,7±0,51
Ig G, г/л	20,1±0,30	22,9±0,52**	24,3±0,45****	20,1±0,36*	19,3±0,28**	17,6±0,32***	9,2±0,24
Ig M, г/л	3,62±0,125	4,21±0,23**	4,39±0,19***	3,82±0,22*	3,12±0,18**	2,86±0,21***	1,6±0,15
Ig A, г/л	1,42±0,08	1,24±0,06*	1,08±0,05***	1,21±0,07**	1,49±0,09*	1,78±0,11**	2,3±0,12

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК Б.6.

Динаміка показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної групи з токсичною стадією ГП, n=19,

M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
Ер, 10 ¹² /л	3,76±0,044	3,61±0,040**	3,57±0,038**	3,64±0,047*	3,73±0,05*	3,83±0,051*	4,32±0,005
Нв, г/л	125,1±0,86	113,7±0,80****	106,7±0,73****	112,9±0,68****	123,2±0,74*	128,2±0,76**	139,2±2,14
ШЗЕ, мм/год.	46,2±0,65	47,9±0,74*	50,3±0,80****	48,1±0,72*	43,7±0,60**	37,4±0,47****	13,1±0,74
загал. білок, г/л	60,2±0,42	54,3±0,35****	54,7±0,57****	56,1±0,41****	59,7±0,64*	62,7±0,71***	76,8±1,46
сечовина, ммоль/л	13,6±0,22	16,7±0,71****	16,3±0,69***	14,2±0,57*	12,7±0,52*	9,1±0,37****	5,44±0,45
креатинін, мкмоль/л	141,1±1,70	174,3±2,07*** *	165,6±1,98*** *	153,2±1,79*** *	140,7±1,65*	128,3±1,54*** *	68,2±3,94
МСМ, од. оп. щільн.	0,374±0,001	0,396±0,003	0,391±0,002***	0,357±0,003****	0,293±0,004****	0,247±0,003****	0,187±0,010
ЛШ	7,11±0,085	7,85±0,12**	7,12±0,24*	5,51±0,29****	4,17±0,18*** *	2,15±0,21****	1,0±0,1
МтНв, %	12,81±0,1	8,92±0,14****	6,52±0,15****	4,22±0,09****	3,31±0,11*** *	2,65±0,08****	2,05±0,4%
СОНв, %	5,63±0,051	4,32±0,07****	3,85±0,1****	2,94±0,07****	2,68±0,05*** *	2,2±0,06****	2,2±0,21%

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001 - ****

ДОДАТОК Б.7.

Динаміка цитокінового профілю та маркерів ССЗВ у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП, n=5,

M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
t тіла	38,6±0,05	38,9±0,06***	38,3±0,07***	37,6±0,04****	37,1±0,05****	36,7±0,05****	36,62±0,09
PS/хв..	112,3±2,36	115,2±2,58*	104,3±2,88*	91,5±2,21****	85,2±1,82****	79,8±1,69****	72,5±1,89
САТ,мм.рт.ст	85,2±1,34	86,4±1,55*	91,7±1,42**	105,2±1,87****	114,5±2,32****	119,4±1,74****	124,8±2,34
Лейкоцитоз,×10 ⁹ /л	19,8±0,33	21,2±0,45**	17,5±0,39***	15,1±0,27****	13,5±0,31****	9,3±0,26****	6,5±0,36
СРП, мг/л	36,9±0,294	40,2±0,357****	41,3±0,25****	37,4±0,32*	30,07±0,29****	25,3±0,36****	8,5±0,55
ІЛ – 1, пг/мл	119,4± 0,60	135,7±1,21****	140,4±1,35****	115,5±1,54*	95,3±1,82****	84,5±1,67****	26,5±1,22
ІЛ – 2, пг/мл	2,85±0,11	2,91±0,08*	3,79±0,12****	6,38±0,27****	5,15±0,19****	4,22±0,24****	1,46±0,04
ІЛ-4,пг/мл	28,7±0,59	23,8±0,45****	22,1±0,39****	26,8±0,52**	30,7±0,58**	27,9±0,63*	2,3±1,42
ІЛ – 6, пг/мл	26,6±0,46	22,7±0,41****	21,4±0,35****	24,5±0,4**	29,5±0,63****	27,1±0,54*	4,2±0,72
ТНФ-α, пг/л	255,2±2,88	286,5±4,29****	292,8±3,92****	240,4±3,56**	187,5±2,89****	159,6±1,74****	75,1±9,26

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК Б.8.

Динаміка імунного профілю у хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП, n=5, M±m

Показник	Поступлення	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Донори
CD3,%	33,6±0,52	27,6±0,38****	24,4±0,26****	25,0±0,44****	31,5±0,52**	34,8±0,52*	57,3±1,4
CD4,%	23,5±0,48	21,1±0,41***	19,7±0,35****	20,8±0,39***	24,2±0,49*	26,5±0,57***	36,7±0,92
CD8,%	23,9±0,41	24,8±0,42*	25,6±0,32**	24,7±0,37*	23,4±0,37*	22,3±0,41**	22,6±0,74
CD4/CD8	0,98±0,018	0,85±0,02***	0,76±0,01****	0,84±0,02***	0,99±0,03*	1,18±0,03****	1,51±0,08
CD19,%	25,2±0,25	21,3±0,18****	25,1±0,27*	28,6±0,34****	27,5±0,26****	26,3±0,33**	20,6±0,8
CD16,%	13,9±0,45	11,4±0,36***	10,9±0,34****	12,7±0,39*	13,6±0,32*	14,1±0,41*	15,6±0,6
CD25,%	30,8±0,42	21,9±0,37****	23,1±0,49****	28,4±0,39***	30,5±0,51	32,7±0,44**	35,2±0,8
CD95,%	8,4±0,03	8,8±0,06****	8,31±0,03*	8,1±0,04***	7,85±0,05****	7,62±0,05****	4,7±0,51
Ig G, г/л	14,1±0,21	12,6±0,19****	8,3±0,23****	7,6±0,27****	8,5±0,18****	9,3±0,29****	9,2±0,24
Ig M, г/л	1,88 ±0,15	1,33±0,14**	0,92±0,09****	0,89±0,11****	1,07±0,10***	1,24±0,14***	1,6±0,15
Ig A, г/л	0,90 ±0,1	0,71±0,07*	0,62±0,05**	0,68±0,05*	0,89±0,06*	1,33±0,13**	2,3±0,12

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001 - ****

ДОДАТОК Б.9.

Динаміка показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих контрольної групи з термінальною стадією перитоніту, n=5, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
Ер, 10 ¹² /л	3,54± 0,0332	3,12± 0,04****	3,09± 0,03****	3,24± 0,04****	3,48± 0,06*	3,69± 0,09*	4,32± 0,005
Нв, г/л	114,5± 1,13	92,4± 1,03****	88,2± 0,94****	103,4± 1,21****	109,7± 1,56**	117,1± 1,74*	139,2± 2,14
ШЗЕ, мм/год.	58,1± 0,85	64,5± 0,92****	68,7± 1,07****	55,4± 0,78**	48,4± 0,87****	41,5± 0,79****	13,1± 0,74
загал. білок, г/л	57,1± 0,80	54,2± 0,73**	50,7± 0,89****	50,3± 0,68****	53,6± 0,71**	57,4± 0,85*	76,8± 1,46
сечовина, ммоль/л	16,3± 0,49	18,9± 0,62**	18,5± 0,67**	16,1± 0,64*	13,5± 0,58***	10,3± 0,72****	5,44± 0,45,
креатинін, мкмоль/л	213,2± 5,67	242,4± 5,15****	221,9± 4,88*	164,3± 3,95****	149,5± 3,25****	132,4± 2,7****	68,2± 3,94
МСМ, од. оп. щільн.	0,463 0,003	0,489± 0,007**	0,471± 0,009*	0,405± 0,013****	0,363± 0,011****	0,289± 0,015****	0,187± 0,01
ЛП	8,39±0,114	8,85±0,21*	7,15±0,27***	5,95±0,20****	4,08±0,15****	2,64±0,18****	1,0±0,1
МтНв, %	20,15±0,22	15,3±0,41****	9,2±0,34****	5,3±0,25****	3,1±0,24****	2,5±0,24****	2,05±0,4
СОНв, %	7,9±0,08	6,52±0,21****	5,18±0,25****	3,95±0,14****	3,19±0,18****	2,45±0,19****	2,2±0,21

Примітка : p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001 - ****

ДОДАТОК Б.10

Динаміка показників ендогенної токсемії у хворих контрольної групи яким проводились РЛ, n=16, M±m

Показник	Госпіта-лізація	1 доба	3 доба	Перед РЛ	1 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
Ер, 10 ¹² /л	3,57± 0,05	3,12± 0,05****	3,01± 0,08****	2,95± 0,08****	2,89± 0,04****	3,10± 0,05****	3,35± 0,06**	3,52± 0,08*	4,32± 0,005
Нв, г/л	112,7± 1,29	89,3± 1,05****	87,2± 1,16****	86,1± 1,34****	86,3± 1,55****	91,2± 1,33****	97,4± 1,38****	106,6± 1,47***	139,2± 2,14
ШЗЕ, мм/год.	60,3± 0,94	65,5± 1,08***	69,7± 1,23****	74,3± 1,73****	75,2± 1,84****	64,8± 1,65**	53,7± 0,94****	48,3± 0,58****	13,1± 0,74
загал.білок,г/л	56,1± 0,78	52,3± 0,82***	50,4± 0,77****	49,1± 0,71****	48,3± 0,81****	52,9± 0,74***	55,2± 0,82*	58,1± 0,73*	76,8± 1,46
сечовина, ммоль/л	16,9± 0,64	18,5± 0,73*	17,9± 0,81*	18,2± 0,93*	18,8± 1,05*	16,2± 0,85*	14,1± 0,73***	11,5± 0,84****	5,44± 0,45,
креатинін,мкмоль/л	217,3± 4,26	241,2± 3,99****	219,3± 3,51*	225,6± 3,87*	239,5± 3,52****	215,2± 3,87*	160,4± 2,77****	137,2± 2,02****	68,2± 3,94
МСМ,од.оп.щ	0,475± 0,006	0,489± 0,008*	0,461± 0,001**	0,480± 0,012**	0,495± 0,007**	0,388± 0,006****	0,345± 0,004****	0,285± 0,014****	0,187± 0,010
ЛШ, ум од	8,52± 0,16	8,72± 0,21*	6,91± 0,25****	8,15± 0,31*	8,26± 0,34*	5,91± 0,29****	4,22± 0,35****	2,93± 0,25****	1,0± 0,1
МтНв, %	21,2± 0,33	16,4± 0,42****	17,9± 0,35****	20,6± 0,41*	15,5± 0,39****	11,9± 0,24****	6,56± 0,31****	3,19± 0,34****	2,05± 0,4
СОНв, %	8,02±0,09	6,73± 0,12****	7,24± 0,23****	8,14± 0,38*	6,81± 0,23****	5,24± 0,19****	3,91± 0,16****	2,86± 0,23****	2,2± 0,21

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****

ДОДАТОК Б.11.

Динаміка цитокінового профілю та ССЗВ у хворих контрольної групи яким проводились РЛ, n=16, M±m

Показник	Поступ-лення	1 доба	3 доба	Перед РЛ	1 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Донори
t тіла	38,7± 0,07	38,9± 0,06	38,4± 0,07	38,6± 0,06	38,9± 0,07	37,7± 0,08	37,2± 0,06	36,6± 0,06	36,62± 0,09
PS/хв.	113,4± 2,41	115,8± 2,65*	113,4± 2,34*	114,8± 2,74*	116,3± 2,98*	99,7± 1,95***	86,5± 1,88*****	80,3± 1,73*****	72,5± 1,89
САТ,мм.рт.ст	84,8± 1,55	85,7± 1,48*	86,8± 1,73*	84,6± 1,88*	80,2± 2,03*	93,6± 2,15***	108,3± 3,16*****	115,5± 2,85*****	124,8± 2,34
Лейкоцити, x10 ⁹ /л	19,8± 0,46	21,5± 0,51**	18,8± 0,43*	19,1± 0,53*	19,7± 0,46*	15,8± 0,39***	14,2± 0,27*****	9,7± 0,33*****	6,5± 0,36
СРП, мг/л	37,0± 0,32	41,4± 0,36*****	42,5± 0,42*****	42,7± 0,48*****	43,4± 0,39*****	38,8± 0,35**	31,9± 0,28*****	26,5± 0,34*****	8,5± 0,55
ІЛ – 1, пг/мл	120,3± 1,73	138,6± 1,52*****	147,3± 1,63*****	151,4± 1,97*****	156,2± 1,89*****	135,3± 2,32*****	109,6± 2,34***	88,5± 1,57*****	26,5± 1,22
ІЛ – 2, пг/мл	4,81± 0,13	2,82± 0,16*****	2,59± 0,37*****	2,17± 0,09*****	1,83± 0,10*****	4,25± 0,15**	5,18± 0,19*	3,57± 21***	1,46± 0,04
ІЛ – 4, пг/мл	28,4± 0,63	23,2± 0,52*****	20,5± 0,44*****	18,3± 0,44*****	16,4± 0,39*****	23,5± 0,47***	26,9± 0,48*	24,3± 0,42*****	2,3± 1,42
ІЛ – 6, пг/мл	26,7± 0,43	22,3± 0,48*****	19,8± 0,37*****	19,5± 0,39*****	17,8± 0,39*****	23,7± 0,57*****	25,8± 0,58*	23,9± 0,73***	4,2± 0,72
ТНФ-α, пг/л	257,4± 2,53	288,4± 3,47*****	297,7± 3,91*****	319,3± 4,19*****	326,4± 3,92*****	254,3± 2,65*	205,3± 2,21*****	173,2± 2,45*****	75,1± 9,26

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001 - ****

ДОДАТОК Б.12

Динаміка імунного профілю у хворих контрольної групи яким виконувались РЛ, n=16, M±m

Показник	Поступлення	1доба	3доба	Перед РЛ	1доба	5доба	9 доба	Виписка	Група донорів
CD3,%	33,4± 0,48	26,3± 0,35****	23,2± 0,29****	21,4± 0,27****	18,9± 0,29****	22,5± 0,39****	27,8± 0,43****	32,4± 0,56****	57,3± 1,4
CD4,%	23,3± 0,46	20,9± 0,35***	19,1± 0,35****	18,4± 0,38****	17,6± 0,27****	19,5± 0,34****	23,9± 0,45*	26,1± 0,52***	36,7± 0,92
CD8,%	23,6± 0,43	24,1± 0,43*	24,5± 0,44*	24,9± 0,51*	25,9± 0,54**	24,6± 0,53*	25,1± 0,44**	22,6± 0,47*	22,6± 0,74
CD4/CD8	0,98± 0,02	0,86± 0,02**	0,76± 0,01****	0,73± 0,01****	0,67± 0,02****	0,79± 0,03****	0,95± 0,03*	1,15± 0,04****	1,51± 0,08
CD19,%	25,3± 0,29	22,3± 0,23****	21,9± 0,32****	20,9± 0,37****	19,3 ±0,31****	22,4± 0,49****	26,9± 0,38***	25,7± 0,42*	20,6± 0,8
CD16,%	13,7± 0,43	11,1± 0,38****	10,2± 0,31****	9,5± 0,29****	8,9± 0,31****	11,6± 0,35***	12,7± 0,41*	14,1± 0,45*	15,6± 0,6
CD25,%	30,4± 0,45	22,3± 0,41****	20,7± 0,32****	17,3± 0,51****	16,9± 0,34****	23,7± 0,42****	29,3± 0,39*	32,1± 0,4**5	35,2± 0,8
CD95,%	8,51± 0,04	8,82± 0,04****	8,63± 0,03**	8,65± 0,05**	8,91± 0,04****	8,25± 0,03****	7,82± 0,04****	7,53± 0,03****	4,7± 0,51
Ig G, г/л	14,2± 0,25	12,3± 0,31****	8,1± 0,25****	7,2± 0,32****	6,1± 0,19****	7,5± 0,23****	8,3± 0,22****	9,4± 0,32****	9,2± 0,24
Ig M, г/л	1,86± 0,19	1,41± 0,15*	1,02± 0,08***	0,91± 0,1****	0,84± 0,07****	0,98± 0,09***	1,12± 0,1***	1,28± 0,12****	1,6± 0,15
Ig A, г/л	0,88± 0,08	0,72± 0,04*	0,61± 0,05**	0,53± 0,04****	0,48± 0,05****	0,63± 0,05**	0,81± 0,09*	1,15± 0,16*	2,3± 0,12

Примітка : p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.1.

Динаміка показників цитокінового профілю та маркерів ССЗВ у хворих основної групи з реактивною стадією ГП, n=23,

M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Донори
t тіла	37,8±0,06	38,2±0,07**	37,3±0,04***	36,9±0,05****	36,6±0,04****	36,6±0,04****	36,62±0,09
Пульс/хв.	95,3±1,59*	96,8±1,42*	88,4±1,37**	79,5±0,96****	75,4±0,98****	72,1±0,89****	72,5±1,89
САТ, мм.рт.ст	117,4±3,14	121,2±3,07*	124,6±3,25*	128,6±3,52**	128,3±3,78**	128,5±3,69**	124,8±2,34
Лейкоцитоз, ×10 ⁹	14,4±0,17	15,9±0,43**	14,1±0,59*	10,9±0,45****	7,6±0,51****	5,7±0,42****	6,5±0,36
СРП, мг/л	26,04±0,236	30,2±0,37***	25,4±0,42*	21,2±0,39***	16,3±0,3****5	11,2±0,32****	8,5±0,55
ІЛ – 1, пг/мл	34,87±0,419	49,1±1,26****	52,4±1,32****	44,6±0,65****	32,8±0,72**	22,4±0,46****	26,5±1,22
ІЛ – 2, пг/мл	2,67±0,1	4,49±0,26***	8,71±0,42****	14,4±0,71****	9,54±0,55****	7,64±0,71****	1,46±0,04
ІЛ-4, пг/мл	13,3±0,5	15,6±0,58**	14,7±0,49**	12,5±0,39*	10,1±0,62**	7,8±0,25****	2,3±1,42
ІЛ – 6, пг/мл	23,6±0,76	29,3±1,02****	24,4±1,15*	18,7±0,92***	14,2±0,76****	7,4±0,72****	4,2±0,72
ТНФ-α, пг/л	87,5±0,88	116,8±1,32****	100,7±1,25****	92,4±0,98**	80,9±0,85***	72,4±0,79****	75,1±9,26

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.2.

Динаміка імунного профілю у хворих основної групи з реактивною стадією ГП, n=23, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Донори
CD3,%	49,68 ±0,75	41,8±0,92****	48,4±0,92*	53,7±0,74***	58,2±0,92****	57,6±0,76****	57,3±1,4
CD4, %	29,4± 0,65	26,1±0,59***	32,5±0,74***	36,2±0,82****	37,3±0,92****	37,6±1,02****	36,7±0,92
CD8,%	22,8 ± 0,5	21,6±0,49*	22,7±0,38*	23,1±0,42*	22,4±0,39*	21,7±0,37*	22,6±0,74
CD4/CD8	1,3±0,026	1,21±0,032*	1,43±0,03***	1,56±0,05****	1,63±0,08****	1,64±0,05****	1,51±0,08
CD 19,%	22,3%±0,5	25,5±0,59***	23,7±0,47*	20,9±0,53*	20,3±0,49**	20,7±0,72*	20,6±0,8
CD16,%	20,3±0,45	21,4±0,36*	19,1±0,41*	18,2±0,35***	16,1±0,54****	15,8±0,31****	15,6±0,6
CD25,%	42,6±0,58	46,3±0,49****	46,8±0,52****	44,9±0,61**	42,7±0,35*	40,8±0,35**	35,2±0,8
CD95,%	7,35±0,022	7,67±0,04****	7,39±0,03*	7,22±0,05*	6,84±0,04****	6,57±0,05****	4,7±0,51
IgG, г/л	17,6±0,22	18,6±0,27**	15,3±0,25**	12,4±0,31****	9,5±0,32****	8,8±0,24****	9,2±0,24
IgM, г/л	2,44± 0,23	2,94±0,25*	2,3±0,18*	2,02±0,15*	1,74±0,14**	1,57±0,21**	1,6±0,15
IgA, г/л	1,9±0,13	1,67±0,06*	1,87±0,09*	2,1±0,12*	2,4±0,19**	2,5±0,17**	2,3±0,12

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.3.

Динаміка змін маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з реактивною стадією ГП,
n=23, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
Ег, 10 ¹² /л	3,96± 0,0274	3,85± 0,040*	3,76± 0,031***	3,84± 0,025***	3,97± 0,042*	4,18± 0,056**	4,32± 0,005
Нв, г/л	130,4± 1,5	116,2± 1,68****	119,5± 1,51***	126,4± 1,92*	132,3± 2,81*	139,2± 2,25**	139,2± 2,14
ШЗЕ, мм/год.	34,6± 0,8	36,0± 0,72*	38,1± 0,64**	34,1± 0,55*	30,4± 0,51**	26,8± 0,47****	13,1± 0,74
загал. білок, г/л	66,53± 0,72	63,1± 0,57**	60,1± 0,63***	62,3± 0,55**	65,7± 0,64*	69,12± 0,78**	76,8± 1,46
сечовина, ммоль/л	9,5± 0,2	13,3± 0,32****	10,9± 0,37***	9,1± 0,29*	7,2± 0,25**	5,4± 0,27****	5,44± 0,45,
креатинін, мкмоль/л	119,3± 1,36	138,8± 2,24****	125,1± 2,31**	111,7± 1,89**	103,4± 1,72****	95,6± 1,84****	68,2± 3,94
МСМ, од. оп. щільн.	0,310± 0,003	0,344± 0,004****	0,305± 0,005*	0,257± 0,003****	0,209± 0,002****	0,195± 0,003****	0,187± 0,010
ЛШ	5,37±0,16	6,48±0,253***	4,71± 0,225**	3,25± 0,314***	2,38± 0,142****	1,21± 0,1****	1,0± 0,1
MtHb, %	7,72±0,03	6,21±0,05****	3,75±0,04****	2,7±0,03****	2,1±0,04****	1,98±0,05****	2,05±0,4%
СОНв, %	4,79±0,025	3,42±0,02****	2,74±0,03****	2,25±0,04****	1,93±0,05****	1,96±0,03****	2,2±0,21%

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.4.

Динаміка цитокінового профілю та маркерів ССЗВ у хворих основної групи з токсичною стадією ГП, n=20, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
t тіла	38,1± 0,05	38,4±0,06**	37,5±0,05***	37,2±0,04****	36,6±0,05****	36,6±0,04****	36,62± 0,09
PS/хв.	106,8± 1,55	112,3± 2,05***	102,4± 1,87*	84,5± 2,17****	75,7± 1,89****	71,4± 1,92****	72,5± 1,89
САТ,мм.рт.ст	104,5± 2,14	95,2± 1,98***	105,7± 2,31*	118,7± 2,55***	126,7± 3,17****	128,4± 2,25****	124,8± 2,34
Лейкоцитоз, ×10 ⁹	17,1± 0,34	17,9± 0,3*	15,3± 0,21**	12,1± 0,32****	8,0± 0,29****	7,1± 0,25****	6,5± 0,36
СРП, мг/л	31,9± 0,369	35,3± 0,46***	28,4± 0,47***	22,6± 0,39****	16,5± 0,52****	14,2± 0,27****	8,5± 0,55
ІЛ – 1, пг/мл	72,3± 0,24	90,9± 0,52****	92,7± 1,02****	72,5± 0,92*	63,7± 0,53****	44,5± 0,37****	26,5± 1,22
ІЛ – 2, пг/мл	7,84± 0,144	5,52± 0,21****	9,76± 0,34****	13,8± 0,52****	10,3± 0,49***	8,5± 0,51*	1,46± 0,04
ІЛ-4,пг/мл	39,9± 0,77	44,5± 0,86**	37,1± 0,95*	32,4± 0,87****	27,1± 0,79****	23,9± 0,34****	2,3± 1,42
ІЛ – 6, пг/мл	32,3±0,7	37,9±0,89****	32,4±0,76*	28,3±0,69***	24,9±0,84****	22,3±0,87****	4,2±0,72
ТНФ-α, пг/л	139,17±3,10	158,4±3,94***	141,5±2,95*	118,9±2,74****	101,4±3,08****	84,8±2,59****	75,1±9,26

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.5.

Динаміка імунного профілю у хворих основної групи з токсичною стадією ГП, n=20, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
CD3,%	43,8±0,4	38,5±0,43****	35,7±0,59****	42,9±0,64*	45,4±0,73*	49,5±0,53****	57,3±1,4
CD4,%	26,4±0,37	24,4±0,29****	23,1±0,42****	27,5±0,49	29,3±0,51****	34,3±0,61****	36,7±0,92
CD8,%	23,7±0,24*	23,0±0,19*	21,2±0,17****	22,2±0,25**	21,9±0,31***	23,7±0,41*	22,6±0,74
CD4/CD8	1,11±0,02	1,06±0,021*	1,09±0,03*	1,24±0,03***	1,35±0,03****	1,45±0,04****	1,51±0,08
CD19,%	27,9±0,34	29,2±0,50****	26,3±0,45**	24,5±0,51****	23,1±0,43****	21,9±0,57****	20,6±0,8
CD16,%	21,1±0,18	23,9±0,27****	21,7±0,31*	19,6±0,37***	17,3±0,27****	16,5±0,51****	15,6±0,6
CD25,%	36,5±0,5	32,1±0,44****	39,3±0,52****	44,5±0,69****	40,1±0,61****	37,4±0,49*	35,2±0,8
CD95,%	7,95±0,022	8,32±0,03****	7,91±0,02*	7,62±0,03****	7,39±0,03****	7,19±0,041****	4,7±0,51
Ig G, г/л	20,3±0,32	22,3±0,45***	21,9±0,39***	17,4±0,45****	15,7±0,41****	14,1±0,51****	9,2±0,24
Ig M, г/л	3,65 ± 0,12	4,17±0,15**	3,84±0,18*	2,88±0,21***	2,31±0,17****	1,84±0,21****	1,6±0,15
Ig A, г/л	1,38±0,07	1,19±0,05**	1,48±0,06*	1,75±0,09***	2,05±0,0****8	2,21±0,10****	2,3±0,12

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.6.

Динаміка змін маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з токсичною стадією ГП, n=20,

M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
Ер, 10 ¹² /л	3,74±0,045	3,67±0,04*	3,72±0,03*	3,84±0,05*	3,91±0,04**	3,97±0,05****	4,32±0,05
Нв, г/л	124,9±0,9	112,4±0,85**** *	121,4±0,69**	128,7±0,91****	134,2±0,97**** *	138,5±1,02****	139,2±2,1 4
ШЗЕ, мм/год.	46,4±0,67	48,2±0,74*	46,1±0,65*	39,7±0,65****	35,4±0,59****	31,7±0,52****	13,1±0,74
Загал. білок, г/л	60,3±0,4	54,4±0,38****	57,2±0,4****1	59,4±0,47*	62,3±0,51**	66,1±0,59****	76,8±1,46
сечовина, ммоль/л	13,8±0,25	16,2±0,6****	15,1±0,42**	12,1±0,37**	9,3±0,32****	6,3±0,26****	5,44±0,45,
креатинін, мкмоль/л	141,4±1,7 5	171,5±1,92**** *	152,7±1,94** *	131,9±1,72**** *	120,7±1,65**** *	111,2±1,37**** *	68,2±3,94
МСМ, од. оп. щільн.	0,376± 0,001	0,392± 0,002****	0,342± 0,003****	0,301± 0,004****	0,239± 0,003****	0,205± 0,002****	0,187± 0,010
ЛП	7,14±0,087	7,79±0,2****	5,94±0,39****	4,61±0,28****	2,91±0,18****	1,42±0,15****	1,0±0,1
МтНв, %	12,78±0,1 2	7,34±0,16****	4,29±0,11**** *	3,31±0,09****	2,1±0,07****	2,13±0,14****	2,05±0,4%
СОНв, %	5,65±0,05	4,05±0,0****9	3,1±0, ****1	2,37±0,07****	1,76±0,07****	1,83±0,06****	2,2±0,21%

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.7.

Динаміка маркерів цитокінового профілю та ССЗВ у хворих основної групи з термінальною стадією ГП, n=5, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
t тіла	38,6±0,06	38,5±0,05*	38,1±0,07***	37,4±0,06****	36,8±0,09****	36,6,±0,03****	36,62±0,09
Пульс/хв..	112,6±2,4	114,3±2,41*	102,7±2,14**	87,6±2,18****	79,5±1,76****	74,3±1,56****	72,5±1,89
САТ,мм.рт.с Г	83,7±1,68	85,7±1,42*	92,1±1,72***	110,9±1,95*** *	120,3±2,14*** *	125,8±1,95*** *	124,8±2,34
Лейкоцитоз, ×10 ⁹	19,7±0,31	21,5±0,51**	16,1±0,41****	13,9±0,27****	10,2±0,39****	8,1±0,42****	6,5±0,36
СРП, мг/л	36,88±0,29 1	39,7±0,342*** *	39,2±0,425***	32,5±0,31****	26,4±0,29****	20,1±0,35****	8,5±0,55
ІЛ – 1, пг/мл	120,5± 0,64	134,2±1,42*** *	130,3±1,52*** *	103,8±1,87*** *	87,4±1,52****	61,7±1,17****	26,5±1,22
ІЛ – 2, пг/мл	2,88±0,104	3,10±0,13*	7,24±0,31****	10,52±0,21*** *	8,37±0,25****	6,75±0,21****	1,46±0,04
ІЛ-4,пг/мл	27,3±0,51	23,2±0,39****	33,4±0,61****	31,2±0,65***	26,8±0,54*	23,8±0,41*	2,3±1,42
ІЛ – 6, пг/мл	26,1±0,42	23,3±0,41****	26,5±0,65*	30,9±0,71****	25,7±0,56*	22,3±0,48****	4,2±0,72
ТНФ-α, пг/л	250,4±2,85	282,3±3,22*** *	274,7±3,45*** *	182,5±2,54*** *	144,3±2,25*** *	119,1±1,98*** *	75,1±9,26

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.8

Динаміка імунного профілю у хворих основної групи з термінальною стадією перитоніту, n=5, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписки	Група донорів
CD3,%	33,1,4±0,49	27,9±0,43****	26,5±0,37****	35,4±0,44****	38,1±0,56****	42,4±0,60****	57,3±1,4
CD4, %	23,8±0,45	21,5±0,35***	20,4±0,31****	25,6±0,51**	27,3±0,56***	31,8±0,52****	36,7±0,92
CD8,%	23,6± 0,39	23,4±0,35*	21,7±0,28***	22,26±0,38**	21,5±0,24***	23,7±0,47*	22,6±0,74
CD4/CD8	1,01±0,017	0,92±0,03**	0,94±0,02**	1,15±0,03***	1,27±0,02****	1,34±0,03****	1,51±0,08
CD 19,%	25,7±0,3	23,1±0,24****	29,4±0,35****	27,1±0,39**	25,8±0,43*	23,2±0,31****	20,6±0,8
CD16,%	13,7±0,4	11,8±0,39**	12,5±0,32*	14,3±0,47*	15,4±0,51**	15,9±0,64**	15,6±0,6
CD25,%	31,0±0,39	22,6±0,41****	28,3±0,56**	33,6±0,54***	35,4±0,57****	37,1±0,47****	35,2±0,8
CD95,%	8,45±0,04	8,75±0,03****	8,18±0,05***	7,81±0,04****	7,56±0,03****	7,29±0,07****	4,7±0,51
IgG, г/л	14,4±0,23	12,3±0,22****	10,1±0,19****	11,2±0,23***	12,2±0,21****	13,4±0,27**	9,2±0,24
IgM, г/л	1,91±0,17	1,41±0,15*	1,27±0,13**	1,32±0,12*	1,57±0,16*	1,84±0,14*	1,6±0,15
IgA, г/л	0,92±0,11	0,74±0,05*	0,96±0,06*	1,24±0,08**	1,61±0,06**	1,83±0,09**	2,3±0,12

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.9

Динаміка показників ендотоксикозу і цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи з термінальною стадією ГП,
n=5, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
Ег, 10 ¹² /л	3,53± 0,034	3,17± 0,03****	3,14± 0,04****	3,39± 0,05**	3,56± 0,05*	3,91± 0,9****	4,32± 0,005
Нв, г/л	114,1± 1,17	91,7± 0,99****	90,1± 1,04****	109,7± 1,29**	121,5± 1,94**	130,4± 2,05****	139,2± 2,14
ШЗЕ, мм/год.	58,3± 0,87	62,8± 0,98**	67,4± 1,18****	53,2± 0,8***	44,2± 0,64****	37,1± 0,69****	13,1± 0,74
Загал. білок, г/л	56,8±0,82	53,7±0,65**	52,9±0,71***	54,7±0,82*	57,5±0,86*	62,5±0,97***	76,8±1,46
сечовина, ммоль/л	16,4±0,47	18,4±0,59**	17,7±0,64*	14,5±0,55**	11,2±0,61****	8,1±0,55****	5,44±0,45,
креатинін, мкмоль/л	215,4± 5,55	239,7± 4,53****	210,2± 4,15*	149,3± 2,89****	133,4± 2,34****	121,8± 2,18****	68,2± 3,94
МСМ, од. оп. щільн.	0,462±0,003	0,475±0,012*	0,425±0,014*	0,354±0,014***	0,302±0,01***	0,231±0,012***	0,187±0,010
ЛШ	8,4±0,116	8,67±0,24*	6,54±0,31****	5,12±0,21****	3,42±0,24****	1,82±0,19****	1,0±0,1
MtHb, %	20,17±0,23	12,4±0,31***	7,5±0,25****	4,5±0,19****	2,9±0,15****	2,3±0,19****	2,05±0,4%
COHb, %	7,91±0,078	5,34±0,12***	4,27±0,09****	3,37±0,1****	2,3±0,12****	2,1±0,21****	2,2±0,21%

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001 - ****.

ДОДАТОК В.10

Динаміка показників ССЗВ у хворих основної групи яким проводились ВЛС+РЛ, n=12, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	Перед РЛ	1 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
t тіла	38,6± 0,06	38,8± 0,05*	37,9± 0,06***	38,0± 0,07***	38,3± 0,05**	37,3± 0,05****	36,7± 0,04****	36,6± 0,05****	36,62± 0,09
Пульс/хв.	113,1± 2,52	115,1± 2,73*	108,4± 2,25*	107,4± 2,41*	105,5± 1,89*	88,4± 2,35**	75,3± 1,67****	72,4± 1,62****	72,5± 1,89
САТ, мм.рт.ст	83,2± 1,63	85,1± 1,47*	88,9± 1,75**	88,5± 1,56**	90,1± 1,69**	107,4± 1,92****	118,5± 2,17****	124,6± 2,58****	124,8± 2,34
Лейкоц. x10 ⁹ /л	1,97± 0,45	21,6± 0,58**	18,2± 0,39**	18,9± 0,34*	17,5± 0,34**	14,1± 0,54****	10,6± 0,38****	8,5± 0,41****	6,5± 0,36
СРП, мг/л	37,1± 0,32	39,3± 0,48****	40,1± 0,51****	40,2± 0,42****	38,4± 0,51**	33,1± 0,36****	28,3± 0,27****	22,3± 0,35****	8,5± 0,55
ІЛ – 1, пг/мл	120,8± 1,59	135,6± 1,48****	139,3± 1,55****	140,2± 1,67****	142,4± 1,69****	116,4±1,93*	92,5±1,67****	73,7±1,89****	26,5± 1,22
ІЛ – 2, пг/мл	4,85± 0,15	3,06± 0,17****	3,02± 0,18****	2,84± 0,15****	3,45± 0,12**	8,79± 0,25****	6,75± 0,18****	5,93± 0,23**	1,46± 0,04
ІЛ – 4, пг/мл	27,1± 0,65	23,1± 0,52****	22,7± 0,48****	22,1± 0,43****	23,6± 0,56***	31,7± 0,64****	26,9± 0,55*	22,7± 0,48****	2,3± 1,42
ІЛ – 6, пг/мл	26,9± 0,53	23,5± 0,48****	23,9± 0,57***	24,1± 0,45***	24,7± 0,45**	30,3± 0,69***	26,2± 0,54*	21,6± 0,52****	4,2± 0,72
ТНФ-α, пг/л	252,3± 2,94	276,7± 2,87****	281,8± 2,58****	292,6± 3,12****	284,5± 2,51****	201,8± 2,48****	154,9± 1,93****	125,8± 1,87****	75,1± 9,26

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001 - ****.

ДОДАТОК В.11

Динаміка імунного профілю у хворих основної групи яким виконувались ВЛС+РЛ, n=12, M±m

Показник	Госпіталізація	1 доба	3 доба	Перед РЛ	1 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорів
CD3,%	32,8± 0,48	26,5± 0,45****	24,9± 0,38****	24,3± 0,31****	24,2± 0,41****	30,8± 0,44**	37,2± 0,47****	41,3± 0,59****	57,3± 1,4
CD4,%	23,6± 0,42	21,7± 0,38***	20,3± 0,42****	19,9± 0,35****	20,1± 0,34***	25,2± 0,51**	27,5± 0,53****	31,2± 0,35****	36,7± 0,92
CD8,%	23,8± 0,41	23,8± 0,45*	24,1± 0,38*	24,8± 0,42**	24,7± 0,45*	24,4± 0,45*	23,1± 0,51*	23,6± 0,39*	22,6± 0,74
CD4/CD8	0,99± 0,02	0,91± 0,03**	0,84± 0,02****	0,80± 0,01****	0,81± 0,02****	1,03± 0,03*	1,19± 0,04***	1,32± 0,04****	1,51± 0,08
CD19,%	25,5± 0,34	22,9± 0,38****	22,1± 0,45****	21,5± 0,39****	21,2± 0,42****	27,2± 0,51**	25,1± 0,49*	23,2± 0,36**	20,6± 0,8
CD16,%	13,5± 0,51	11,5± 0,39***	10,9± 0,31****	10,5± 0,24****	10,2± 0,28****	13,9± 0,45*	14,7± 0,42*	15,5± 0,48**	15,6± 0,6
CD25,%	30,8± 0,43	21,8± 0,45****	20,9± 0,34****	20,1± 0,29****	22,7± 0,38****	30,4± 0,51*	34,2± 0,46****	37,2± 0,53****	35,2± 0,8
CD95,%	8,52± 0,06	8,85± 0,05****	8,41± 0,07*	8,45± 0,05*	8,23± 0,06**	7,84± 0,03****	7,51± 0,05****	7,12± 0,05****	4,7± 0,51
Ig G, г/л	14,2± 0,29	11,9± 0,33****	9,4± 0,27****	8,7± 0,29****	8,5± 0,32****	10,8± 0,37****	11,7± 0,31****	12,5± 0,35****	9,2± 0,24
Ig M, г/л	1,84± 0,14	1,35± 0,24**	1,21± 0,09***	1,18± 0,08***	1,13± 0,1***	1,35± 0,12**	1,56± 0,14*	1,75± 0,1*5	1,6± 0,15
Ig A, г/л	0,93± 0,1	0,76± 0,05*	0,76± 0,05*	0,67± 0,04**	0,73± 0,04*	1,19± 0,13*	1,51± 0,17**	1,86± 0,18****	2,3± 0,12

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК В.12

Динаміка показників ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної групи яким проводились ВЛС і РЛ, n=12,
M±m

Показник	Госпіта- лізація	1 доба	3 доба	Перед РЛ	1 доба	5 доба	9 доба	Виписка	Група донорі
Ег, 10 ¹² /л	3,61± 0,05	3,18± 0,07****	3,12± 0,06****	3,14± 0,07****	3,10± 0,05****	3,41± 0,05**	3,52± 0,06*	3,93± 0,08****	4,32± 0,005
Нв, г/л	113,5± 1,32	92,1± 1,22****	90,3± 1,18****	92,6± 1,05****	91,1± 1,08****	104,5± 1,37***	116,8± 1,34*	122,3± 1,76****	139,2± 2,14
ШЗЕ, мм/год.	59,7± 0,89	64,3±0,92****	67,1± 0,98****	69,4± 1,12****	68,7±0,76****	59,9± 0,88*	46,2± 0,89****	39,4± 0,75****	13,1± 0,74
загал.білок,г/л	57,2± 0,84	53,1± 0,77***	51,5± 0,83***	51,3± 0,79****	52,1± 0,93***	53,8± 0,74***	57,3± 0,81*	62,2± 0,81***	76,8± 1,46
сечовина, ммоль/л	16,6± 0,58	18,8± 0,63**	17,7±0,74*	17,9± 0,68*	17,6± 0,75*	14,9± 0,61**	11,8± 0,57****	8,9± 0,51****	5,44± 0,45,
креатинін,мкмоль/л	216,2± 3,87	240,3± 3,78****	214,1± 3,35*	218,8± 3,356*	212,4± 2,85*	167,6± 2,26****	142,9± 2,13****	121,3± 1,78****	68,2± 3,94
МСМ,од.оп.щ	0,468± 0,007	0,482± 0,007*	0,451± 0,008*	0,459± 0,009*	0,464± 0,008*	0,353± 0,007****	0,310± 0,005****	0,240± 0,006****	0,187± 0,01
ЛШ, ум од	8,4± 0,18	8,69± 0,23*	6,78± 0,31****	7,35± 0,28***	6,07± 0,32****	4,98± 0,25****	3,17± 0,28****	1,84± 0,35****	1,0± 0,1
МтНб, %	20,7± 0,31	15,2± 0,45****	17,1± 0,48****	18,8± 0,51***	13,1± 0,35****	7,3± 0,39****	4,5± 0,21****	2,8± 0,16****	2,05± 0,4%
СОНб, %	7,95± 0,09	6,22± 0,18****	6,88± 0,25***	7,25± 0,19**	5,57± 0,09****	3,88± 0,12****	2,85± 0,08****	2,21± 0,12****	2,2± 0,21%

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК Г.1

Динаміка маркерів ССЗВу хворих основної (n=23) і контрольної групи (n=26) з реактивною стадією ГП, М±m

Показник		Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
t тіла, °С	Контрольна	37,8±0,05	38,3±0,06	38,1±0,05	37,4±0,06	36,9±0,04	36,6±0,04
	Основна	37,8±0,06*	38,2±0,07*	37,3±0,04**	36,9±0,05**	36,6±0,04*	36,6±0,04*
PS/хв.	Контрольна	95,5±1,57	97,3±1,72*	93,2±1,84	84,6±1,66	76,7±0,87	72,9±0,79
	Основна	95,3±1,59*	96,8±1,42*	88,4±1,37**	79,5±0,96**	75,4±0,98*	72,1±0,89*
САТ, мм.рт.ст	Контрольна	114,3±2,65	119,1±2,79	123,5±2,01	126,7±2,12	126,9±3,42	127,1±3,28
	Основна	117,4±3,14*	121,2±3,07*	124,6±3,25*	128,6±3,52*	128,3±3,78*	128,5±3,69*
Лейкоцитоз, ×10 ⁹	Контрольна	14,5±0,18	16,1±0,32	15,3±0,29	13,5±0,25	10,5±0,34	8,3±0,22
	Основна	14,4±0,17*	15,9±0,43*	14,1±0,59*	10,9±0,45**	7,6±0,51**	5,7±0,47**
СРП, мг/л	Контрольна	26,02±0,237	31,0±0,41	29,6±0,39	26,1±0,41	21,9±0,37	17,2±0,32
	Основна	26,04±0,236*	30,2±0,37*	25,4±0,42**	21,2±0,39**	16,3±0,35***	11,2±0,32****
ІЛ – 1, пг/мл	Контрольна	34,89±0,421	48,4±0,71	62,6±0,82	54,3±0,74	41,2±0,51	34,1±0,38
	Основна	34,87±0,419*	49,1±1,26*	49,1±1,26*	52,4±1,32	32,8±0,72**	22,4±0,46***
ІЛ – 2, пг/мл	Контрольна	2,68±0,11	4,11±0,22	6,21±0,39	9,42±0,51	7,24±0,41	5,46±0,33
	Основна	2,67±0,1*	4,49±0,26*	8,71±0,42**	14,4±0,71**	9,54±0,55**	7,64±0,71**

Продовж. додатку. Г.1

1	2	3	4	5	6	7	8
ІЛ-4, пг/мл	Контрольна	13,2±0,47	14,3±0,51	16,7±0,54	15,3±0,42	13,7±0,51	9,2±0,27
	Основна	13,3±0,5*	15,6±0,58*	14,7±0,49**	12,5±0,39**	10,1±0,62**	7,8±0,25**
ІЛ – 6, пг/мл	Контрольна	23,5±0,74	30,7±1,15	27,5±1,3	23,4±0,92	19,2±0,88	13,2±0,81
	Основна	23,6±0,76*	29,3±1,02*	24,4±1,15*	18,7±0,92**	14,2±0,76**	7,4±0,72***
ТНФ-α, пг/л	Контрольна	87,4±0,86	118,3±1,65	114,5±1,34	103,8±1,29	94,7±1,22	83,1±0,88
	Основна	87,5±0,88*	116,8±1,32*	100,7±1,25**	92,4±0,98**	80,9±0,85**	72,4±0,79***

Примітка : p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p <0,001-****.

ДОДАТОК Г.2

Динаміка імунного профілю у хворих контрольної (n=26) і основної групи (n=23) з реактивною стадією ГП, M±m

Показник		Поступлення	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
CD3, %	Контрольна	49,6±0,7	41,2±0,98	44,3±0,87	47,6±0,83	50,2±0,93	54,3±0,79
	Основна	49,68 ±0,75*	41,8±0,92*	48,4±0,92*****	53,7±0,74*****	58,2±0,92*****	57,6±0,76***
CD4, %	Контрольна	29,3± 0,62	25,9±0,71	26,8±0,69	29,7±0,62	31,9±0,88	36,4±0,92
	Основна	29,4± 0,65*	26,1±0,59*	32,5±0,74*****	36,2±0,82*****	37,3±0,92*****	37,6±1,02*
CD8, %	Контрольна	22,6±0,52	21,8±0,42*	22,4±0,37*	22,8±0,44*	21,7±0,39	22,2±0,51*
	Основна	22,8± 0,5*	21,6±0,49*	22,7±0,38*	23,1±0,42*	22,4±0,39*	21,7±0,37*
CD4/ CD8	Контрольна	1,29±0,024	1,19±0,021	1,19±0,026	1,30±0,042	1,47±0,054	1,63±0,037
	Основна	1,3±0,026*	1,21±0,032*	1,43±0,03*****	1,56±0,05*****	1,63±0,08*	1,64±0,05*
CD19,%	Контрольна	22,6±0,52	25,9±0,71	24,6±0,49	23,2±0,52	20,7±0,51	20,6±0,81
	Основна	22,3%±0,5*	25,5±0,59*	23,7±0,47*	20,9±0,53***	20,3±0,49*	20,7±0,72*
CD 16, %	Контрольна	20,1±0,4	21,2±0,34	20,7±0,31	19,4±0,45	18,1±0,31	17,5±0,32
	Основна	20,3±0,4*5	21,4±0,36*	19,1±0,41***	18,2±0,35**	16,1±0,54***	15,8±0,31**
CD25, %	Контрольна	42,3±0,55	46,1±0,4	45,7±0,55*	43,0±0,51	42,1±0,48*	39,7±0,71
	Основна	42,6±0,58*	46,3±0,49*	46,8±0,52*	44,9±0,61**	42,7±0,35*	40,8±0,41*

Продовж. додатку. Г.2

1	2	3	4	5	6	7	8
CD 95, %	Контрольна	7,3±0,02	7,69±0,05	7,55±0,04	7,21±0,05	7,10±0,03	6,91±0,04
	Основна	7,35±0,022*	7,67±0,04*	7,39±0,03*	7,22±0,05*	6,84±0,04**	6,57±0,05***
Ig G, г/л	Контрольна	17,8± 0,24	18,4±0,29	17,1±0,31	15,4±0,27	13,0±0,33	10,7±0,25
	Основна	17,6±0,22*	18,6±0,27*	15,3±0,25**	12,4±0,31***	9,5±0,32*****	8,8±0,24***
Ig M, г/л	Контрольна	2,40±0,22	2,89±0,19	2,72±0,21	2,47±0,19	2,15±0,21	1,94±0,18*
	Основна	2,44± 0,23*	2,94±0,25*	2,3±0,18*	2,02±0,15*	1,74±0,14*	1,57±0,21*
Ig A, г/л	Контрольна	1,88±0,10	1,61±0,08	1,72±0,06	1,84±0,08	2,05±0,14	2,28±0,16
	Основна	1,9±0,13*	1,67±0,06*	1,87±0,09*	2,1±0,12*	2,4±0,19*	2,5±0,17*

Примітка. $p > 0,05$ - *; $p < 0,05$ - **; $p < 0,01$ - ***; $p < 0,001$ - ****.

ДОДАТОК Г.3

Динаміка маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної (n=23) і контрольної групи (n=26) з реактивною стадією ГП, M±m

Показник		Поступлення	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
Ер, 10 ¹² /л	Контрольна	3,99±0,0312	3,82±0,05	3,68±0,047	3,75±0,038	3,83±0,035	3,97±0,068
	Основна	3,96±0,0274*	3,85±0,04*	3,76±0,031*	3,84±0,025*	3,97±0,042*	4,18±0,056*
Нв, г/л	Контрольна	130,8±1,39	115,8±1,55	114,3±1,22	117,7±1,25	126,2±1,73	131,2±1,05
	Основна	130,4±1,5*	116,2±1,68*	119,5±1,51*	126,4±1,92**	132,3±2,81**	139,2±2,25**
ШЗЕ, мм/год.	Контрольна	34,4±0,78	36,7±0,64	40,2±0,79	38,2±0,72	34,7±0,52	30,7±0,48
	Основна	34,6±0,8*	36,0±0,7*2	38,1±0,64*	34,1±0,55**	30,4±0,51**	26,8±0,47**
Загал. білок, г/л	Контрольна	66,65±0,715	62,5±0,64	58,7±0,42	60,1±0,69	62,8±0,79	65,9±0,81
	Основна	66,53±0,72*	63,1±0,57*	60,1±0,63*	62,3±0,55**	65,7±0,64**	69,12±0,78**
Сечовина, ммоль/л	Контрольна	9,6±0,18	13,5±0,25	12,1±0,42	10,7±0,49	8,5±0,37	7,4±0,31
	Основна	9,5±0,2*	13,3±0,3*2	10,9±0,37**	9,1±0,29**	7,2±0,25**	5,4±0,27**
Креатинін, мкмоль/л	Контрольна	118,7±1,32	140,2±3,02	132,7±2,76	123,5±2,28	110,5±1,98	105,2±1,57
	Основна	119,3±1,36*	138,8±2,24*	125,1±2,31**	111,7±1,89**	103,4±1,72***	95,6±1,84***

Продовж. додатку Г.3

1	2	3	4	5	6	7	8
МСМ, од. оп. щільн.	Контрольна	0,309±0,002	0,341±0,005	0,323±0,003	0,274±0,004	0,237±0,002	0,214±0,003
	Основна	0,310±0,003*	0,344±0,004*	0,305±0,005*	0,257±0,003*	0,209±0,002**	0,195±0,003**
ЛП	Контрольна	5,35±0,157	6,51±0,21	5,31±0,317	4,02±0,245	3,29±0,34	1,9±0,19
	Основна	5,37±0,16*	6,48±0,253*	4,71±0,225*	3,25±0,314**	2,38±0,142**	1,21±0,1
МтНв, %	Контрольна	7,71±0,03	6,69±0,08	4,89±0,04	3,52±0,05	2,8±0,03	2,7±0,04
	Основна	7,72±0,03*	6,21±0,05*	3,75±0,04***	2,7±0,03**	2,1±0,04**	1,98±0,05**
СОНв, %	Контрольна	4,76±0,023	3,84±0,04	3,05±0,05	2,42±0,03	2,10±0,04	2,05±0,06
	Основна	4,79±0,025*	3,42±0,02***	2,74±0,03**	2,25±0,04**	1,93±0,05**	1,96±0,03*

Примітка. $p > 0,05$ - *; $p < 0,05$ - **; $p < 0,01$ - ***; $p < 0,001$ - ****.

ДОДАТОК Г.4.

Динаміка маркерів ССЗВ у хворих основної (n=20) і контрольної групи (n=19) з токсичною стадією ГП, M±m

Показник		Поступлення	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
t тіла	Контрольна	38,1±0,04	38,52±0,05	38,14±0,05	37,63±0,06	36,91±0,05	36,72±0,04
	Основна	38,1±0,05*	38,4±0,06*	37,5±0,05****	37,2±0,04****	36,6±0,05****	36,6±0,04*
Пультс/хв..	Контрольна	106,2±1,52	114,6±2,24	107,3±2,01	91,5±2,05	82,9±1,76	75,6±1,69
	Основна	106,8±1,55*	112,3±2,05*	102,4±1,87*	84,5±2,17**	75,7±1,89***	71,4±1,92*
САТ, мм.рт.ст	Контрольна	102,7±1,76	93,7±1,82	98,5±2,19	107,4±2,41	118,3±2,57	123,5±1,88
	Основна	104,5±2,14*	95,2±1,98*	105,7±2,31**	118,7±2,55***	126,7±3,17**	128,4±2,25**
Лейкоцитоз, ×10 ⁹	Контрольна	16,9±0,13	18,3±0,21	16,4±0,19	13,9±0,24	9,7±0,34	8,1±0,31
	Основна	17,1±0,34*	17,9±0,3*	15,3±0,21***	12,1±0,32****	8,0±0,29****	7,1±0,25**
СРП, мг/л	Контрольна	31,83±0,363	35,83±0,51	30,1±0,42	27,2±0,51	21,7±0,60	18,3±0,49
	Основна	31,9±0,369*	35,3±0,46*	28,4±0,47**	22,6±0,39****	16,5±0,52****	14,2±0,27****
ІЛ – 1, пг/мл	Контрольна	72,1±0,21	91,7±0,45	99,4±0,73	80,7±0,65	72,2±0,51	53,8±0,79
	Основна	72,3±0,24*	90,9±0,52*	92,7±1,02****	72,5±0,92****	63,7±0,53****	44,5±0,37****
ІЛ – 2, пг/мл	Контрольна	7,88±0,140	5,34±0,19	5,94±0,29	7,46±0,51	6,15±0,41	5,37±0,34
	Основна	7,84±0,144*	5,52±0,21*	9,76±0,34****	13,8±0,52****	10,3±0,49****	8,5±0,51****

Продовж. додатку Г.4

1	2	3	4	5	6	7	8
ІЛ-4, пг/мл	Контрольна	39,6±0,74	30,6±0,61	32,7±0,76	34,2±0,91	32,4±0,74	29,7±0,67
	Основна	39,9±0,77*	44,5±0,86****	37,1±0,95***	32,4±0,87*	27,1±0,79****	23,9±0,34****
ІЛ – 6, пг/мл	Контрольна	32,8±0,69	38,3±0,92	37,2±0,84*	36,0±0,91*	31,3±0,77	25,4±0,52
	Основна	32,3±0,7*	37,9±0,89*	32,4±0,76****	28,3±0,69****	24,9±0,84****	22,3±0,87***
ТНФ-α, пг/л	Контрольна	138,36±3,103	162,9±3,79	154,1±3,57	135,6±3,29	119,4±2,75	97,2±2,16
	Основна	139,17±3,10*	158,4±3,94*	141,5±2,95**	118,9±2,74***	101,4±3,08****	84,8±2,59****

Примітка. $p > 0,05$ - *; $p < 0,05$ - **; $p < 0,01$ - ***; $p < 0,001$ - ****.

ДОДАТОК Г.5.

Динаміка імунного профілю у хворих контрольної (n=19) і основної групи (n=20) з токсичною стадією ГП, M±m

Показник		Поступлення	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
CD3, %	Контрольна	44,2±0,44	37,4±0,57	30,3±0,51	30,9±0,67*	33,4±0,71	36,7±0,52
	Основна	43,8±0,4*	38,5±0,43*	35,7±0,59****	42,9±0,64****	45,4±0,73****	49,5±0,53****
CD4, %	Контрольна	26,7±0,4	23,5±0,39	21,2±0,42	20,3±0,51*	24,7±0,65	29,4±0,63
	Основна	26,4±0,37*	24,4±0,29*	23,1±0,4***2	27,5±0,49****	29,3±0,51****	34,3±0,61****
CD8, %	Контрольна	23,5±0,25	22,4±0,21	20,6±0,19	19,51±0,28	21,1±0,29	22,9±0,34
	Основна	23,7±0,24*	23,0±0,19*	21,2±0,17*	22,2±0,25*	21,9±0,31*	23,7±0,41*
CD4/CD8	Контрольна	1,13±0,018	1,05±0,02	1,03±0,01	1,04±0,02	1,17±0,02	1,28±0,01
	Основна	1,11±0,02*	1,06±0,021*	1,09±0,03*	1,24±0,03****	1,35±0,0****3	1,45±0,04****
CD19,%	Контрольна	27,7±0,3	29,7±0,54	29,3±0,62*	28,1±0,54*	27,4±0,49	25,1±0,45
	Основна	27,9±0,34*	29,2±0,50*	26,3±0,45****	24,5±0,51****	23,1±0,43****	21,9±0,57****
CD 16, %	Контрольна	21,6±0,2	18,4±0,31	20,5±0,42	21,4±0,35	20,1±0,29	19,2±0,37
	Основна	21,1±0,18*	23,9±0,27****	21,7±0,31**	19,6±0,37***	17,3±0,27****	16,5±0,51****
CD25, %	Контрольна	36,8±0,48	31,8±0,32	33,1±0,37	38,3±0,45	33,1±0,41	32,1±0,49
	Основна	36,5±0,5*	32,1±0,44*	39,3±0,52****	44,5±0,69****	40,1±0,61****	37,4±0,49****

Продовж. додатку Г.5

1	2	3	4	5	6	7	8
CD 95, %	Контрольна	7,9±0,02	8,35±0,045	8,11±0,031	7,94±0,04	7,71±0,031	7,41±0,022
	Основна	7,95±0,022*	8,32±0,034*	7,91±0,02**	7,62±0,03****	7,39±0,03****	7,19±0,041****
Ig G, г/л	Контрольна	20,1±0,30	22,9±0,52	24,3±0,45	20,1±0,36	19,3±0,28	17,6±0,32
	Основна	20,3±0,32*	22,3±0,45*	21,9±0,39****	17,4±0,45****	15,7±0,41****	14,1±0,51****
Ig M, г/л	Контрольна	3,62±0,125	4,21±0,23	4,39±0,19	3,82±0,22	3,12±0,18	2,86±0,21
	Основна	3,65±0,12*	4,17±0,15*	3,84±0,18**	2,88±0,21***	2,31±0,17***	1,84±0,21***
Ig A, г/л	Контрольна	1,42±0,08	1,24±0,06	1,08±0,05	1,21±0,07	1,49±0,09	1,78±0,11
	Основна	1,38±0,07*	1,19±0,05*	1,48±0,06****	1,75±0,09****	2,05±0,08****	2,21±0,10***

Примітка. $p > 0,05$ - *; $p < 0,05$ - **; $p < 0,01$ - ***; $p < 0,001$ - ****.

ДОДАТОК Г.6.

Динаміка маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної (n=20) і контрольної групи (n=19) з токсичною стадією ГП, M±m

Показник		Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
Ег, 10 ¹² /л	Контрольна	3,76±0,044	3,61±0,040	3,57±0,038	3,64±0,047	3,73±0,050	3,83±0,051
	Основна	3,74±0,045*	3,67±0,04*	3,72±0,03*	3,84±0,05*	3,91±0,04*	3,97±0,05*
Нв, г/л	Контрольна	125,1±0,86	113,7±0,8	106,7±0,73	112,9±0,68	123,2±0,74	128,2±0,74
	Основна	124,9±0,9*	112,4±0,85*	121,4±0,69**	128,7±0,91****	134,2±0,97****	138,5±1,02****
ШЗЕ, мм/год.	Контрольна	46,2±0,65	47,9±0,74	50,3±0,80	48,1±0,72	43,7±0,60	37,4±0,47
	Основна	46,4±0,67*	48,2±0,74*	46,1±0,65**	39,7±0,65****	35,4±0,59****	31,7±0,52****
Загал. білок, г/л	Контрольна	60,2±0,42	54,3±0,35	54,7±0,57*	56,1±0,41	59,7±0,64	62,7±0,71
	Основна	60,3±0,4*	54,4±0,38*	57,2±0,41**	59,4±0,47**	62,3±0,51**	66,1±0,59**
Сечовина, ммоль/л	Контрольна	13,6±0,22	16,7±0,71	16,3±0,69	14,2±0,57	12,7±0,52	9,1±0,37
	Основна	13,8±0,2*5	16,2±0,6*	15,1±0,42*	12,1±0,37**	9,3±0,32**	6,3±0,26****
Креатинін, мкмоль/л	Контрольна	141,1±1,70	174,3±2,07	165,6±1,98	153,2±1,79	140,7±1,65	128,3±1,54
	Основна	141,4±1,75*	171,5±1,92*	152,7±1,94**	131,9±1,72****	120,7±1,65****	111,2±1,37****

Продовж. додатку Г.6

1	2	3	4	5	6	7	8
МСМ, од. оп. щільн.	Контрольна	0,374±0,001	0,396±0,003	0391±0,002*	0,357±0,003	0,293±0,004	0,247±0,003
	Основна	0,376± 0,001*	0,392± 0,002*	0,342± 0,003****	0,301± 0,004****	0,239± 0,003****	0,205± 0,002****
ЛП	Контрольна	7,11±0,085	7,85±0,12	7,12±0,24	5,51±0,29	4,17±0,18	2,15±0,21
	Основна	7,14±0,087*	7,79±0,2*	5,94±0,39***	4,61±0,28**	2,91±0,18***	1,42±0,15***
МтНв, %	Контрольна	12,81±0,1	8,92±0,14	6,52±0,15	4,22±0,09	3,31±0,11	2,65±0,08
	Основна	12,78±0,12*	7,34±0,16***	4,29±0,11****	3,31±0,09****	2,1±0,07****	2,13±0,14***
СОНв, %	Контрольна	5,63±0,051	4,32±0,07	3,85±0,1	2,94±0,07	2,68±0,05	2,2±0,06
	Основна	5,65±0,05*	4,05±0,09*	3,1±0,1***	2,37±0,07***	1,76±0,07****	1,83±0,06***

Примітка. $p > 0,05$ - *; $p < 0,05$ - **; $p < 0,01$ - ***; $p < 0,001$ - ****.

ДОДАТОК Г.7.

Динаміка цитокінового профілю та маркерів ССЗВ у хворих основної(n=5) і контрольної групи (n=5) з термінальною стадією ГП, M±m

Показник		Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
t тіла	Контрольна	38,6±0,05	38,9±0,06	38,3±0,07	37,6±0,04	37,1±0,05	36,7±0,05
	Основна	38,6±0,06*	38,5±0,05*	38,1±0,07*	37,4±0,06*	36,8±0,09**	36,6±0,03*
Пульс/хв.	Контрольна	112,3±2,36	115,2±2,58	104,3±2,88	91,5±2,21	85,2±1,82	79,8±1,69
	Основна	112,6±2,4*	114,3±2,41*	102,7±2,14*	87,6±2,18*	79,5±1,76**	74,3±1,56**
САТ, мм.рт.ст	Контрольна	85,2±1,34	86,4±1,55	91,7±1,42	105,2±1,87	114,5±2,32	119,4±1,74
	Основна	83,7±1,68*	85,7±1,42*	92,1±1,72*	110,9±1,95*	120,3±2,14**	125,8±1,95**
Лейкоцитоз, ×10 ⁹	Контрольна	19,8±0,33	21,2±0,45	17,5±0,39	15,1±0,27	13,5±0,31	9,3±0,26
	Основна	19,7±0,31*	21,5±0,51*	16,1±0,41**	13,9±0,27**	10,2±0,39**	8,1±0,42**
СРП, мг/л	Контрольна	36,9±0,294	40,2±0,357	41,3±0,25	37,4±0,32	30,07±0,29	25,3±0,36
	Основна	36,88±0,291*	39,7±0,342*	39,2±0,425*	32,5±0,31***	26,4±0,29***	20,1±0,35***
ІЛ – 1, пг/мл	Контрольна	119,4± 0,60	135,7±1,21	140,4±1,35	115,5±1,54	95,3±1,82	84,5±1,67
	Основна	120,5± 0,64*	134,2±1,42*	130,3±1,52****	103,8±1,87****	87,4±1,52****	61,7±1,17****

Продовж. додатку Г.7

1	2	3	4	5	6	7	8
ІЛ – 2, пг/мл	Контрольна	2,85±0,11	2,91±0,08	3,79±0,12	6,38±0,27	5,15±0,19	4,22±0,24
	Основна	2,88±0,104*	3,10±0,13*	7,24±0,31****	10,52±0,21****	8,37±0,25****	6,75±0,21****
ІЛ-4, пг/мл	Контрольна	28,7±0,59	23,8±0,45	22,1±0,39	26,8±0,52	30,7±0,58	27,9±0,63
	Основна	27,3±0,51*	23,2±0,39*	33,4±0,61****	31,2±0,65***	26,8±0,54***	23,8±0,41***
ІЛ – 6, пг/мл	Контрольна	26,6±0,46	22,7±0,41	21,4±0,35	24,5±0,4	29,5±0,63	27,1±0,54
	Основна	26,1±0,42*	23,3±0,41*	26,5±0,65****	30,9±0,71****	25,7±0,56***	22,3±0,48****
ТНФ-α, пг/л	Контрольна	255,2±2,88	286,5±4,29	292,8±3,92	240,4±3,56	187,5±2,89	159,6±1,74
	Основна	250,4±2,85*	282,3±3,22*	274,7±3,45***	182,5±2,54****	144,3±2,25****	119,1±1,98****

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК Г.8

Динаміка імунного профілю у хворих контрольної (n=5) і основної групи (n=5) з термінальною стадією ГП, M±m

Показник		Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
CD3, %	Контрольна	33,6±0,52	27,6±0,38	24,4±0,26	25,0±0,44*	31,5±0,52	34,8±0,52
	Основна	33,1,4±0,49*	27,9±0,43*	26,5±0,37***	35,4±0,44****	38,1±0,56****	42,4±0,60****
CD4, %	Контрольна	23,5±0,48	21,1±0,41	19,7±0,35	20,8±0,39	24,2±0,49	26,5±0,57
	Основна	23,8±0,45*	21,5±0,35*	20,4±0,31***	25,6±0,51****	27,3±0,56***	31,8±0,52****
CD8, %	Контрольна	23,9±0,41	24,8±0,42*	25,6±0,32	24,7±0,37	23,4±0,37	22,3±0,41
	Основна	23,6± 0,39*	23,4±0,35*	21,7±0,28***	22,26±0,38**	21,5±0,24**	23,7±0,47*
CD4/CD8	Контрольна	0,98±0,018	0,85±0,02	0,76±0,01	0,84±0,02	0,99±0,03	1,18±0,03
	Основна	1,01±0,017*	0,92±0,03*	0,94±0,02****	1,15±0,03****	1,27±0,02****	1,34±0,03***
CD19,%	Контрольна	25,2±0,25	21,3±0,18	25,1±0,27	28,6±0,34	27,5±0,26	26,3±0,33
	Основна	25,7±0,3*	23,1±0,24**	29,4±0,35***	27,1±0,39**	25,8±0,43**	23,2±0,31**
CD 16, %	Контрольна	13,9±0,45%	11,4±0,36	10,9±0,34	12,7±0,39	13,6±0,32	14,5±0,41
	Основна	13,7±0,4*	11,8±0,39*	12,5±0,32**	14,3±0,47**	15,4±0,51**	15,9±0,64**
CD25, %	Контрольна	30,8±0,42	21,9±0,37	23,1±0,49	28,4±0,39	30,5±0,51	32,7±0,44
	Основна	31,0±0,39*	22,6±0,41*	28,3±0,56**	33,6±0,54**	35,4±0,57**	37,1±0,47**

Продовж. додатку Г.8

1	2	3	4	5	6	7	8
CD 95, %	Контрольна	8,4±0,03	8,8±0,06	8,31±0,03	8,1±0,04	7,85±0,05	7,62±0,05
	Основна	8,45±0,04*	8,75±0,03*	8,18±0,05*	7,81±0,04****	7,56±0,03****	7,29±0,07***
Ig G,г/л	Контрольна	14,1±0,21	12,6±0,19	8,3±0,23	7,6±0,27	8,5±0,18	9,3±0,29
	Основна	14,4±0,23*	12,3±0,22*	10,1±0,19***	11,2±0,23****	12,2±0,21****	13,4±0,27****
Ig M,г/л	Контрольна	1,88±0,15	1,33±0,14	0,92±0,09	0,89±0,11	1,07±0,10	1,24±0,14
	Основна	1,91±0,17*	1,41±0,15*	1,27±0,13*	1,32±0,12**	1,57±0,16**	1,84±0,14**
Ig A,г/л	Контрольна	0,90 ± 0,1	0,71±0,07	0,62±0,05	0,68±0,05	0,89±0,06	1,33±0,13
	Основна	0,92 ± 0,11*	0,74±0,05*	0,96±0,06**	1,24±0,08***	1,61±0,06***	1,83±0,09***

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК Г.9

Динаміка маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної(n=5) і контрольної групи (n=5) з термінальною стадією ГП, M±m

Показник		Госпіталізація	1 доба	3 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8
Ер, 10 ¹² /л	Контрольна	3,54±0,033	3,12±0,04	3,09±0,03*	3,24±0,04	3,48±0,06	3,69±0,09
	Основна	3,53±0,034*	3,17±0,03*	3,14±0,04*	3,39±0,05*	3,56±0,05*	3,91±0,9*
Нв, г/л	Контрольна	114,5±1,13	92,4±1,03	88,2±0,94	103,4±1,21	109,7±1,56	117,1±1,74
	Основна	114,1±1,17*	91,7±0,99*	90,1±1,04*	109,7±1,29**	121,5±1,94***	130,4±2,05***
ШЗЕ, мм/год.	Контрольна	58,1±0,85	64,5±0,92	68,7±1,07	55,4±0,78	48,4±0,87	41,5±0,79
	Основна	58,3±0,87*	62,8±0,98*	67,4±1,18*	53,2±0,86*	44,2±0,64**	37,1±0,69***
Загал. білок, г/л	Контрольна	57,1±0,80	54,2±0,73	50,7±0,89	50,3±0,68*	53,6±0,71	57,4±0,85
	Основна	56,8±0,82*	53,7±0,65*	52,9±0,71*	54,7±0,82***	57,5±0,86**	62,5±0,97***
Сечовина, ммоль/л	Контрольна	16,3±0,49	18,9±0,62	18,5±0,67*	16,1±0,64	13,5±0,58	10,3±0,72
	Основна	16,4±0,47*	18,4±0,59*	17,7±0,64*	14,5±0,55*	11,2±0,61**	8,1±0,55**
Креатинін, мкмоль/л	Контрольна	213,2± 5,67	242,4±5,15	221,9±4,88	164,3±3,95	149,5±3,25	132,4±2,76
	Основна	215,4± 5,55*	239,7±4,53*	210,2±4,15*	149,3±2,89*	133,4±2,34**	121,8±2,18****

Продовж. додатку Г.9

1	2	3	4	5	6	7	8
МСМ, од. оп. щільн	Контрольн а	0,463±0,003	0,489±0,007	0,471±0,009	0,405±0,013	0,363±0,011	0,289±0,015
	Основна	0,462±0,003 *	0,475±0,012*	0,425±0,014* *	0,354±0,014* *	0,302±0,01* *	0,231±0,012* *
ЛШ	Контрольн а	8,39±0,11	8,85±0,21	7,15±0,27	5,95±0,20	4,08±0,15	2,64±0,18
	Основна	8,4±0,12*	8,67±0,24*	6,54±0,31*	5,12±0,21**	3,42±0,24**	1,82±0,19**
МтНб, %	Контрольн а	20,15±0,22	15,3±0,41	9,2±0,34	5,3±0,25	3,1±0,24	2,5±0,24
	Основна	20,17±0,23*	12,4±0,31*** *	7,5±0,25**	4,5±0,19**	2,9±0,15*	2,3±0,19*
СОНб, %	Контрольн а	7,9±0,08	6,52±0,21	5,18±0,25	3,95±0,14	3,19±0,18	2,45±0,19
	Основна	7,91±0,078*	5,34±0,12***	4,27±0,09**	3,37±0,1**	2,3±0,12**	2,1±0,21*

Примітка. $p > 0,05$ - *; $p < 0,05$ - **; $p < 0,01$ - ***; $p < 0,001$ - ****.

ДОДАТОК Г.10

Динаміка маркерів ССЗВ у хворих контрольної (n=16) та основної групи (n=12), яким виконувались РЛ, ВЛС, $M \pm m$

Показник		Поступлення	1 доба	3 доба	Перед РЛ, ВЛС	1 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
t тіла	Контрольна	38,7± 0,07	38,9± 0,06	38,4± 0,07	38,6± 0,06	38,9± 0,07	37,7± 0,08	37,2± 0,06	36,6± 0,06
	Основна	38,6± 0,06*	38,8± 0,05*	37,9± 0,06**	38,0± 0,07**	38,3± 0,05**	37,3± 0,05**	36,7± 0,04***	36,6± 0,05*
Пульс/хв..	Контрольна	113,4± 2,41	115,8± 2,65	113,4± 2,34	114,8± 2,74	116,3± 2,98	99,7± 1,95	86,5± 1,88	80,3± 1,73
	Основна	113,1± 2,52*	115,1± 2,73*	108,4± 2,25*	107,4± 2,41*	105,5± 1,89***	88,4± 2,35***	75,3± 1,67***	72,4± 1,62***
САТ, мм.рт.ст	Контрольна	84,8± 1,55	85,7± 1,48	86,8± 1,73	84,6± 1,88	80,2± 2,03	93,6± 2,15	108,3± 3,16	115,5± 2,85
	Основна	83,2± 1,63*	85,1± 1,47*	88,9± 1,75*	88,5± 1,56*	90,1± 1,69***	107,4± 1,92****	118,5± 2,17**	124,6± 2,58**
Лейкоцитоз, $\times 10^9$	Контрольна	19,8± 0,46	21,5± 0,51	18,8± 0,43	19,1± 0,53	19,7± 0,46	15,8± 0,39	14,2± 0,27	9,7± 0,33
	Основна	1,97± 0,45*	21,6± 0,58*	18,2± 0,39*	18,9± 0,34*	17,5± 0,34****	14,1± 0,54**	10,6± 0,38****	8,5± 0,41**
СРП, мг/л	Контрольна	37,0± 0,32	41,4± 0,36	42,5± 0,42	42,7± 0,48	43,4± 0,39	38,8± 0,35	31,9± 0,28	26,5± 0,34
	Основна	37,1± 0,32*	39,3± 0,48*	40,1± 0,51**	40,2± 0,42***	38,4± 0,51****	33,1± 0,36****	28,3± 0,27****	22,3± 0,35****

Продовж. додатку Г.10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ІЛ – 1, пг/мл	Контрольна	120,3± 1,73	138,6± 1,52	147,3± 1,63	151,4± 1,97	156,2± 1,89	135,3± 2,32	109,6± 2,34	88,5± 1,57
	Основна	120,8± 1,59*	135,6± 1,48*	139,3± 1,55***	140,2± 1,67****	142,4± 1,69****	116,4± 1,93****	92,5± 1,67****	73,7± 1,89****
ІЛ – 2, пг/мл	Контрольна	4,81± 0,13	2,82± 0,16	2,59± 0,37	2,17± 0,09	1,83± 0,10	4,25± 0,15	5,18± 0,19	3,57± 21
	Основна	4,85± 0,15*	3,06± 0,17*	3,02± 0,18*	2,84± 0,15****	3,45± 0,12****	8,79± 0,25****	6,75± 0,18***	5,93± 0,23****
ІЛ-4,пг/мл	Контрольна	28,4± 0,63	23,2± 0,52	20,5± 0,44	18,3± 0,44	16,4± 0,39	23,5± 0,47	26,9± 0,48	24,3± 0,42
	Основна	27,1± 0,65*	23,1± 0,52*	22,7± 0,48***	22,1± 0,43****	23,6± 0,56****	31,7± 0,64****	26,9± 0,55*	22,7± 0,48**
ІЛ – 6, пг/мл	Контрольна	26,7± 0,43	22,3± 0,48	19,8± 0,37	19,5± 0,39	17,8± 0,39	23,7± 0,57	25,8± 0,58	23,9± 0,73
	Основна	26,9± 0,53*	23,5± 0,48*	23,9± 0,57****	24,1± 0,45****	24,7± 0,45****	30,3± 0,69****	26,2± 0,54*	21,6± 0,52**
ТНФ-α, пг/л	Контрольна	257,4± 2,53	288,4± 3,47	297,7± 3,91	319,3± 4,19	326,4± 3,92	254,3± 2,65	205,3± 2,21	173,2± 2,45
	Основна	252,3± 2,94*	276,7± 2,87*	281,8± 2,58***	292,6± 3,12****	284,5± 2,51****	201,8± 2,48****	154,9± 1,93****	125,8± 1,87****

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.

ДОДАТОК Г.11.

Динаміка імунного профілю у хворих контрольної (n=16) і основної групи (n=12), яким виконувались РЛ і ВЛС, М±m

Показник		Поступлення	1 доба	3 доба	Перед РЛ, ВЛС	1 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD3, %	Контрольна	33,4± 0,48	26,3± 0,35	23,2± 0,29	21,4± 0,27	18,9± 0,29	22,5± 0,39	27,8± 0,43	32,4± 0,56
	Основна	32,8± 0,48*	26,5± 0,45*	24,9± 0,38***	24,3± 0,31***	24,2± 0,41****	30,8± 0,44****	37,2± 0,47****	41,3± 0,59****
CD4, %	Контрольна	23,3± 0,46*	20,9± 0,35*	19,1± 0,35*	18,4± 0,38**	17,6± 0,27****	19,5± 0,34****	23,9± 0,45****	26,1± 0,52****
	Основна	23,6± 0,42	21,7±0,38	20,3± 0,42	19,9± 0,35	20,1± 0,34	25,2± 0,51	27,5± 0,53	31,2± 0,35
CD8, %	Контрольна	23,6± 0,43	24,1± 0,43	24,5± 0,44	24,9± 0,51	25,9± 0,54	24,6± 0,53	25,1± 0,44	22,6± 0,47
	Основна	23,8± 0,41*	23,8± 0,45*	24,1± 0,38*	24,8± 0,42*	24,7± 0,45*	24,4± 0,45*	23,1± 0,51**	23,6± 0,39*
CD4/CD8	Контрольна	0,98 0,02	0,86± 0,02	0,76± 0,01	0,73± 0,01	0,67± 0,02	0,79± 0,03	0,95± 0,03	1,15± 0,04
	Основна	0,99± 0,02*	0,91± 0,03*	0,84± 0,02**	0,80± 0,01***	0,81± 0,02****	1,03± 0,03****	1,19± 0,04****	1,32± 0,04***
CD19,%	Контрольна	25,3± 0,29	22,3± 0,23	21,9± 0,32	20,9± 0,37	19,3± 0,31	22,4± 0,49	26,9± 0,38	25,7± 0,42
	Основна	25,5± 0,34*	22,9± 0,38*	22,1± 0,45*	21,5± 0,39*	21,2± 0,42***	27,2± 0,51****	25,1± 0,49***	23,2± 0,36****

Продовж. додатку Г.11

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD 16, %	Контрольна	13,7± 0,43	11,1± 0,38	10,2± 0,31	9,5± 0,29	8,9± 0,31	11,6± 0,35	12,7± 0,41	14,1± 0,45
	Основна	13,5± 0,51*	11,5± 0,39*	10,9± 0,31*	10,5± 0,24**	10,2± 0,28***	13,9± 0,45***	14,7± 0,42***	15,5± 0,48**
CD25, %	Контрольна	30,4± 0,45	22,3± 0,41	20,7± 0,32	17,3± 0,51	16,9± 0,34	23,7± 0,42	29,3± 0,39	32,1± 0,45
	Основна	30,8± 0,4*3	21,8± 0,45*	20,9± 0,34*	20,1± 0,29***	22,7± 0,38***	30,4± 0,51***	34,2± 0,46****	37,2± 0,53****
CD 95, %	Контрольна	8,51± 0,04	8,82± 0,04	8,63± 0,03	8,65± 0,05	8,91± 0,04	8,25± 0,03	7,82± 0,04	7,53± 0,03
	Основна	8,52± 0,06*	8,85± 0,05*	8,41± 0,07**	8,45± 0,05***	8,23± 0,06****	7,84± 0,03***	7,51± 0,05****	7,12± 0,05****
Ig G, г/л	Контрольна	14,2± 0,25	12,3± 0,31	8,1± 0,25	7,2± 0,32	6,1± 0,19	7,5± 0,23	8,3± 0,22	9,4± 0,32
	Основна	14,2± 0,29*	11,9± 0,33*	9,4± 0,27***	8,7± 0,29***	8,5± 0,32****	10,8± 0,37****	11,7± 0,31****	12,5± 0,35****
Ig M, г/л	Контрольна	1,86± 0,19	1,41± 0,15	1,02± 0,08	0,91± 0,1	0,84± 0,07	0,98± 0,09	1,12± 0,1	1,28±0,12
	Основна	1,84± 0,14*	1,35± 0,24*	1,21± 0,09*	1,18± 0,08*	1,13± 0,1**	1,35± 0,12**	1,56± 0,14**	1,75± 0,15**
Ig A, г/л	Контрольна	0,88± 0,08	0,72± 0,04	0,61± 0,05	0,53± 0,04	0,48± 0,05	0,63± 0,05	0,81± 0,09	1,15± 0,16
	Основна	0,93± 0,1*	0,76± 0,05*	0,76± 0,05**	0,67± 0,04**	0,73± 0,04****	1,19± 0,13****	1,51± 0,17***	1,86± 0,18***

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p <0,001-****.

ДОДАТОК Г.12

Динаміка маркерів ендотоксикозу та цитопатичної гіпоксії у хворих основної (n=12) і контрольної групи (n=16) яким виконувались РЛ і ВЛС, М±m

Показник		Поступлення	1 доба	3 доба	Перед РЛ, ВЛС	1 доба	5 доба	9 доба	Виписка
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ер, 10 ¹² /л	Контрольна	3,57± 0,05	3,12± 0,05	3,01± 0,08	2,95± 0,08	2,89± 0,04	3,10± 0,05	3,35± 0,06	3,52± 0,08
	Основна	3,61± 0,05*	3,18± 0,07*	3,12± 0,06*	3,14± 0,07*	3,10± 0,05***	3,41± 0,05****	3,52± 0,06**	3,89± 0,08***
Нв, г/л	Контрольна	112,7± 1,29	89,3± 1,05	87,2± 1,16	86,1± 1,34	86,3± 1,55	91,2± 1,33	97,4± 1,38	106,6± 1,47
	Основна	113,5± 1,3*2	92,1± 1,22*	90,3± 1,18*	92,6± 1,05***	9,11± 1,08**	104,5± 1,37***	116,8± 1,34****	122,3± 1,76****
ШЗЕ, мм/год.	Контрольна	60,3± 0,94	65,5± 1,08	69,7± 1,23	74,3± 1,73	75,2± 1,84	64,8± 1,65	53,7± 0,94	48,3± 0,58
	Основна	59,7± 0,89*	64,3± 0,92*	67,1± 0,98*	69,4± 1,12**	68,7± 0,76**	59,9± 0,88**	46,2± 0,89****	39,4± 0,75****
Загал. білок, г/л	Контрольна	56,1± 0,78	52,3± 0,82	50,4± 0,77	49,1± 0,71	48,3± 0,81	52,9± 0,74	55,2± 0,82	58,1± 0,73
	Основна	57,2± 0,84*	53,1± 0,77*	51,5± 0,83*	51,3± 0,79*	52,1± 0,93*	53,8± 0,74*	57,3± 0,81*	62,2± 0,81***
Сечовина, ммоль/л	Контрольна	16,9± 0,64	18,5± 0,73	17,9± 0,81	18,2± 0,93	18,8± 1,05	16,2± 0,85	14,1± 0,73	11,5± 0,84
	Основна	16,6± 0,58*	18,8± 0,63*	17,7± 0,74*	17,9± 0,68*	17,6± 0,75*	14,9± 0,61*	11,8± 0,57**	8,9± 0,51**

Продовж. додатку Г.12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Креатинін,мкм оль/л	Контрольна	217,3± 4,26	241,2± 3,99	219,3± 3,51	225,6± 3,87	239,5± 3,52	215,2± 3,87	160,4± 2,77	137,2± 2,02
	Основна	216,2± 3,87*	240,3± 3,78*	214,1± 3,35*	218,8± 3,356*	212,4± 2,85****	167,6± 2,26****	142,9± 2,13****	121,3± 1,78****
МСМ,од.оп.щі льн.	Контрольна	0,475± 0,006	0,489± 0,008	0,461± 0,001	0,480± 0,012	0,495± 0,007	0,388± 0,006	0,345± 0,004	0,285± 0,014
	Основна	0,468± 0,007*	0,482± 0,007*	0,451± 0,008*	0,459± 0,009*	0,464± 0,008***	0,353± 0,007*** *	0,310± 0,005*** *	0,240± 0,006***
ЛП	Контрольна	8,52± 0,16	8,72± 0,21	6,91± 0,25	8,15± 0,31	8,26± 0,34	5,91± 0,29	4,22± 0,35	2,93± 0,25
	Основна	8,4± 0,18*	8,69± 0,23*	6,78± 0,31*	7,35± 0,28*	6,07± 0,32****	4,98± 0,25**	3,17± 0,28**	1,84± 0,35**
МтНб, %	Контрольна	21,2± 0,33	16,4± 0,42	17,9± 0,35	20,6± 0,41	15,5± 0,39	11,9± 0,24	6,56± 0,31	3,19± 0,34
	Основна	20,7± 0,31*	15,2± 0,45*	17,1± 0,48*	18,8± 0,51**	13,1± 0,35****	7,3± 0,39****	4,5± 0,21****	2,8± 0,16**
СОНб, %	Контрольна	8,02± 0,09	6,73± 0,12	7,24± 0,23	8,14± 0,38	6,81± 0,23	5,24± 0,19	3,91± 0,16	2,86± 0,23
	Основна	7,95± 0,09*	6,22± 0,18*	6,88± 0,25*	7,25± 0,19**	5,57± 0,09****	3,88± 0,12****	2,85± 0,08****	2,21± 0,12**

Примітка. p>0,05 - *; p<0,05 - **; p<0,01 - ***; p<0,001-****.