

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

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

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

Вінниця – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник

доктор медичних наук, доцент

Саволюк Сергій Іванович, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Полянський Ігор Юлійович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри хірургії;

- лауреат Державної премії України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Березницький Яків Соломонович**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України, завідувач кафедри хірургії №1.

Захист відбудеться «___» _____ 2016 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01. Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий «___» _____ 2016 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01,
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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 розповсюженості 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 співавт., 2009, 2013; Finney S.J. et al., 2012). Саме вираженість проявів ендогенної токсемії визначає госпітальну важкість пацієнта, і саме 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 та імунного дисбалансу при ГП (Дужий І.Д. та співавт., 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 та визначення принципів оптимальної лікувальної тактики та 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 2011-2015р. "Розробка комплексних лікувальних програм та вдосконалення методів профілактики ускладненого перебігу ургентної патології органів гепатопанкреатобіліарної зони" (№ державної реєстрації 0111U006665).

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 виникаючих ускладнень у хворих з ГП в залежності від стадії та поширеності процесу по очеревині з метою визначення чинників, що обумовлюють незадовільні наслідки лікування в післяопераційному періоді.

2. Вивчити динаміку передопераційних змін 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 для оцінки 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: методи клінічного спостереження за хворими; методи визначення основних показників гомеостазу організму, ендотоксикозу та ССЗВ; імунного статусу, патоморфологічний метод; інструментальні методи (рентгенологічний, ультрасонографічний; комп'ютерної томографії, ендоскопічний, лапароскопічний), метод статистичного аналізу.

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 в 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

імуно-цитокінового профілю і пов'язаних з ними метаболічних порушень в залежності від прогнозованого передопераційного 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 при ГП.

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

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

Запропоновані схеми 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 (Київ, 2015), науково-практичній конференції з міжнародною участю "Гострий перитоніт у сучасній хірургії" (Чернівці, 2012), III науково-практичній конференції "Цукровий діабет та його хірургічні ускладнення" (Вінниця, 2014), науково – практичних конференціях молодих учених Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Вінниця, 2014, 2015, 2016), IV з'їзді спеціалістів медицини невідкладних станів та медицини катастроф (Київ, 2016), конференції з міжнародною участю "Сучасні досягнення ендоскопічної хірургії" (Вінниця, 2016), конференції з

міжнародною участю "Мініінвазивні технології в ургентній абдомінальній хірургії" (Тернопіль, 2016).

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 2016 р.

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, аналізу й узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, додатків та списку 230 використаних літературних джерел, що включає кирилицею - 162 джерел, латинцею – 68 джерел. Робота ілюстрована 9 таблицями та 39 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Згідно поставленої мети та завдань дослідження було проведено аналіз результатів лікування 126 хворих на ГП, які лікувались з використанням орієнтовних протоколів лікування ГП та оптимізованої схеми з дослідженням імуно-цитокінового статусу, призначенням направленої локальної імунокорекції, вибором методу повторної санації черевної порожнини в залежності від стану імунного статусу пацієнта та характеру післяопераційних ускладнень.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що причиною виникнення ГП слугували різні гострі захворювання органів черевної порожнини: 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%), тромбозу мезентеріальних судин – 8 (12,31%), перфорації товстої і тонкої кишки – 4 (3,17%), гінекологічних захворювань – 7 (5,56%), травматичних пошкоджень порожнистих органів - 6 (4,76%).

Контрольну групу склали 65 пацієнтів з ГП. Отримані дані порівнювалися з основною групою (61). Середній вік хворих становив для контрольної групи - $49,7 \pm 6,21$ років, для основної - $48,9 \pm 7,31$. Хворих жіночої статі - 53 (42,06%) чоловічої – 73 (57,94%). Характер розподілу пацієнтів за віком: 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 по стадіям ГП та по його поширеності. Розподіл пацієнтів за стадією розвитку ГП та розповсюдженням 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 було діагностовано дифузний ГП, переважну кількість випадків склали хворі із токсичною стадією ГП 40,48% (17). Загальний ГП був визначений у 39 хворих, і термінальна стадія ГП була діагностована у 53,84% випадків.

Для проведення об'єктивної оцінки стану пацієнта нами було проведено визначення МПП М. Linder (1987). I ступінь важкості по МПП 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. Проведено оцінку рівня ендогенної токсемії та цитопатичної гіпоксії (визначено ШЗЕ, вміст МСМ, розраховано ЛШ, проведено визначення патологічних сполук пулу гемоглобіну – карбокси (СОHb) і метгемоглобіну (MtHb). 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 (СОHb): при значенні MtHb $7,69 \pm 0,77\%$ та СОHb $4,79 \pm 0,21\%$ діагностують реактивну стадію, при значенні MtHb $12,72 \pm 1,11\%$ та СОHb $5,51 \pm 0,45\%$ діагностують токсичну стадію, при значенні MtHb $19,89 \pm 1,98\%$ та СОHb $7,86 \pm 1,02\%$ діагностують термінальну стадію ГП.

Лабораторна діагностика ССЗВ здійснювалася шляхом визначення його маркерів в сироватці крові: С-реактивного протеїну (СРП) (мг/л) шляхом імуноферментного аналізу наборами фірми "ИМТЕК" (Росія), специфічних цитокінів шляхом твердофазного імуноферментного аналізу на аналізаторі "StatFax 303 Plus" (США): 1) прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) –ТНФ- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6; 2) протизапального інтерлейкіну - ІЛ-4 стандартними патентованими наборами фірм IMMUNOTECH та Diaclone (Франція), Biosource (Бельгія), Cytimmune (США)

Імунологічна реактивність оцінювалася за показниками гуморального та клітинного імунітету. Аналіз клітинної ланки імунітету здійснювався на основі кількості лімфоцитів з їх популяційною та субпопуляційною ідентифікацією методом прямої імуофлюоресценції моноклональними антитілами фірми "OrthoDiagnosticSystem" поверхневих структур загальної популяції Т-лімфоцитів (CD3) і В-лімфоцитів (CD19), субпопуляційного складу Т-клітинної ланки (Т-хелпери (CD4), Т-супресори (CD8) з імуnoreгуляторним індексом (PI=CD4/CD8), природних кілерів (NK-клітини) (CD16), активованих лімфоцитів, що мають високоафінний рецептор до ІЛ-2 (CD25) та динаміку опосередкованого Т-лімфоцитами апоптозу (CD95). Визначалась сироваткова концентрація 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, M та A методом радіальної імунодифузії за Mancini G. (1965р.) в модифікації Чернохвостової Е.В. (1985р.)

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

1) Спосіб імуноної 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.

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, комп'ютерна томографія які є високоінформативними і дають адекватну інформацію перед операцією, для контролю перебігу післяопераційного періоду та діагностики ускладнень.

Всі види лапароскопічних маніпуляцій виконували за допомогою стойки для дорослої лапароскопії з набором інструментів фірми "Karl Schorz". Лапароскопічний метод використовувався в якості як діагностичної процедури, так і лікувальної - при проведенні повторних ВЛС санацій черевної порожнини. Повторна ВЛС здійснювалася через 24-48 годин в режимі «за потребою» згідно розроблених прогностичних критеріїв. Відеолапароскопія проводилася з метою діагностики ГП у 23 хворих, в якості ВЛС - 12.

Контроль ефективності традиційної і оптимізованої програми лікування відбувався за оцінкою морфометричних показників та активності макрофагів очеревини під час оперативного втручання та в післяопераційному періоді. 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. Мікроскопію гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях в 40, 100, 200, 400 і 1000 разів.

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 складало статистичне групування, обробка матеріалів та їх аналіз. 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; 2) t-критерій Стьюдента 3) парний t-критерій Стьюдента 4) формат даних в таблицях $M \pm m$, де M – середнє арифметичне, m – стандартна похибка середнього арифметичного, кількість спостережень з перевіркою нормальності розподілу.

Робота пройшла біоетичну експертизу в комітеті з біоетики Вінницького національного медичного університету імені 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.

Результати дослідження та їх обговорення. 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 засвідчило, що по мірі прогресування стадій ГП від реактивної до термінальної відмічалось прогресивне зростання системного ендотоксикозу (падіння рівня E_t та H_b , прогресивне зростання МСМ, ШЗЕ, ЛП), що в цілому характеризувало фазні закономірно обумовлені порушення гомеостазу.

Аналіз динаміки показників ССЗВ констатував, що при реактивній і токсичній стадії ГП спостерігалось погіршення клінічних показників (збільшення $t^\circ C$, 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 гострофазових 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.

Аналіз імунологічної реактивності констатував закономірні та обумовлені впливом цитокінового профілю зміни клітинного та гуморального імунітету, що характеризують імуносупресію, ступінь якої напряму залежить від тривалості та стадії ГП. Прогресуюче поглиблення стадій ГП (в реактивній та токсичній стадіях) призводило до зростання лейкоцитозу, CD95, що обумовлено додозалежним впливом зростання ІЛ-6, CD19, IgM, G та НК-клітин (CD16) та CD25, динаміка якого була тісно пов'язана та напряму 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 IgA. 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 ІgM та G, A.

Корелятивний аналіз показників імунореактивності констатував імуносупресивний тип імунограми помірі поглиблення 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 цитокиновому 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.

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.

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.).

Дослідження ендотоксикозу в групах розподілу хворих ГП встановило, що протокольна терапія не дозволяє в повній мірі здійснити необхідну корекцію ендотоксикозу - не вдалось покращити рівні Ег, Нб, що констатує відповідний ступінь гіпоксії. 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, ЛП 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.

У хворих контрольної групи з термінальною стадією ГП, що була визначена запропонованими методиками у 19 хворих на доопераційному етапі, діагностована імунологічна ареактивність (іmunний 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, а 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 іmunного 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 імунореактивність такої травматичної маніпуляції, як традиційна відкрита РЛ, особливо при наявності негативного преморбідного фону. Перед випискою в даній групі досягнута лише клінічна стабілізація. Вторинний імунodefіцит, 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 імунodefіциту 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.

Методи традиційної терапії впливали на зміни цитокинового профілю та імунний статус з різною ефективністю, що залежало від діагностованої стадії ГП, що обумовлювала преморбідний фон для його подальшого прогресування.

Враховуючи протиріччя існуючих протоколів, результати лабораторного аналізу показників контрольної групи, комплекс лікування на операційному та в післяопераційному періоді в основній групі необхідно оптимізувати на основі виявлених закономірностей метаболічних змін, притаманних різним стадіям ГП.

Для покращення результатів лікування нами розроблені рекомендації, які включали в себе наступні позиції:

1) Варіація часу підготовки хворого в залежності від стадії ГП: 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 на корисну модель №109009), профілактику ускладнень розповсюдженого ГП 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 післяопераційну добу, що дозволило забезпечити цільове

захоплення суміші макрофагами очеревини з їх наступною активацією.

3) Під час оперативного втручання нами запропоновано використання дренажного пристрою власної конструкції (Патент на корисну модель №100410). Запропонована дренажна конструкція має спіралевидну форму з великою кількістю отворів, що дає можливість ефективно евакуювати патологічний вміст, 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 імунodefіциту 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 ентральне 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 роликів насоса із використанням вуглецевих сорбентів СКН-4М, СКН-1К, СУГС.

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 Ег, Нв, сечовини, МСМ, ЛШ 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 СОНв та МтНв показало, що СОНв вже на 5 добу досяг значень донорів ($2,25 \pm 0,04$), а МтНв на 9 добу не відрізнявся від них ($2,1 \pm 0,04$). Застосування оптимізованої схеми лікування 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 СОНв і МтНв відбулась на 9 добу. Маркери цитопатичної гіпоксії СОНв та МтНв 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%, ЛП - 45,1%, концентрацій МСМ - 25,1%, нормалізацію рівнів СОНб і МтНб 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 діагностовано 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, відбувалось більш стрімке покращення показників основної групи і на момент завершення лікування виявлено зростання рівня Ег на 11,6%, Нб на 14,7%, зниження ШЗЕ на 22,6%, креатиніну - 13,1%, сечовини - 29,2%, ЛП - 59,1%, концентрацій МСМ - 18,8%, нормалізацію рівнів СОНб на момент закінчення стаціонарного лікування ($2,21 \pm 0,12$).

Позитивна динаміка клініко-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, $t^{\circ}\text{C}$, 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 цитокинового 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 імуного 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 і відображав 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 іmunний 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 продукууючої 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%, NK- 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, а 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. 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 та міжпетельних абсцесів у 2 та у 2 хворих з прогресуванням ГП внаслідок перфорації виразки ДПК. У 3 хворих оперованих з приводу перфоративної виразки ДПК були розкриті піддіафрагмальні абсцеси. Використання ВЛС не поглиблювало явищ вторинного імунодефіциту. Так, в 1 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 зросла, 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.

Таким чином, використання методів імунної діагностики та визначення показників цитопатичної гіпоксії дозволяло чітко встановити стадію процесу та стан імунологічної реактивності хворих на гнійний перитоніт. Комплекс

запропонованих лікувальних заходів, дозволив пришвидшити ліквідацію явищ імунodefіциту, запобігав розвитку післяопераційних ускладнень, скорочував термін перебування в стаціонарі та післяопераційну летальність.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання – покращення результатів лікування хворих з гнійним перитонітом шляхом моніторингу імуно-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 імуно-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 імуно-цитокінового профілю та морфологічне дослідження очеревини виявили, що для реактивної стадії ГП 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 ГП 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 ГП 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 імуно-цитокінового профілю демонстрували стан вторинного імунodefіциту (при токсичній стадії рівень CD3 був меншим від норми на 56%, CD4 на 24,8%, ІРІ на 17,9%, а CD95 в 1,6 раз перевищував її; при термінальній стадії CD3 був менше на 64,6%, CD4 на 38,5%, ІРІ на 28%, а CD95 в 1,7 раз перевищував її), який поглиблюється використанням відкритих методів повторної санації.

4. Визначення патологічних сполук гемоглобіну (СОHb, МtHb) та показників імуно-цитокінового профілю (ІЛ-1, CD95) є об'єктивним показником важкості гнійного перитоніту та має прогностичну цінність прогнозуванні його перебігу. Реактивна стадія визначається при значеннях: СОHb - $4,79 \pm 0,21\%$, МtHb - $7,69 \pm 0,77\%$, ІЛ-1 - $34 \pm 1,3$ пг/мл, CD95 - $7,4 \pm 0,04\%$; токсична - СОHb - $5,51 \pm 0,45\%$, МtHb - $12,72 \pm 1,11\%$, ІЛ-1 - $72,0 \pm 2,0$ пг/мл, CD95 - $7,9 \pm 0,05\%$; термінальна - СОHb - $7,86 \pm 1,02\%$, МtHb - $19,89 \pm 1,98\%$, 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 імунно-цитокінового профілю та патологічних сполук гемоглобіну – карбоксигемоглобіну і метгемоглобіну.

2. Визначення стадій імунного дистрес – синдрому рекомендовано всім хворим з ГП 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 активізації 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 ГП. 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 ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) 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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка)*

2) 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. *Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення матеріалу та його статистична обробка*

3) Стадії імунного дистрес-синдрому при виборі тактики хірургічного лікування розповсюдженого гнійного перитоніту / С.І. Саволук, М.А. Гудзь, І.М. Вовчук // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2015. - № 2, Т. 19. – С. 402 – 406. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка).*

4) Вплив відкритих і відеолапароскопічних санацій черевної порожнини на стан імунного профілю у хворих на гнійний перитоніт / С.І. Саволук, М.А. Гудзь // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016.- № 1, Т.20. - С.246-250. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка).*

5) Динаміка показників цитопатичної гіпоксії та цитокинового профілю в залежності від стадії гнійного перитоніту / С.І. Саволук, М.А. Гудзь, В.А. Кацал // Шпитальна хірургія. – 2016. - №2(74).- С.23-26. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка).*

6) Деклараційний 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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, огляд та аналіз літературних джерел, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, формулювання висновків).*

7) Деклараційний патент на корисну модель № 93641 Україна, МПК (2014.01) A61B 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. - № u 201404666; заявл. 30.04.2014; опубл. 10.10.2014, Бюл. № 19. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, огляд та аналіз літературних джерел, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, формулювання висновків).*

8) Деклараційний 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. Саволук, А.І. Годлевський, М.А. Гудзь; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. - № u 201412525; заявл. 21.11.2014; опубл. 12.05.2015; Бюл. № 9. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, огляд та аналіз літературних джерел, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, формулювання висновків).*

9) Деклараційний патент на корисну модель № 100410 Україна, МПК (2015.01) A61B 17/00, A61B 17/22 (2006.01), A61B 19/12 (2006.01), A61M 27/00 Пристрій для дренивання черевної порожнини при розповсюдженому гнійному

перитоніті / А.І. Годлевський, С.І. Саволюк, 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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, огляд та аналіз літературних джерел, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, формулювання висновків).*

10) Деклараційний 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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, огляд та аналіз літературних джерел, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, формулювання висновків).*

11) Деклараційний 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. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, огляд та аналіз літературних джерел, узагальнення та аналіз отриманих результатів дослідження, формулювання висновків).*

12) Принципи модернізації сучасної стратегії та хірургічної тактики лікування хворих з загальним гнійним перитонітом / А.І. Годлевський, С.І. Саволюк, М.А. Гудзь // Цукровий діабет та його хірургічні ускладнення : мат. III наук.-практ. конф. – Вінниця, 2014. – С. 103 – 106. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка).*

13) Вплив раннього ентерального харчування на перебіг імунного дистрес-синдрому у хворих на загальний гнійний перитоніт / А.І. Годлевський, С.І. Саволюк, М.А. Гудзь // XXIII з'їзд хірургів України: зб. наук. робіт. – Київ, Клінічна хірургія, 2015. – С. 635 – 636. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка)*

14) Стадії імунного дистрес синдрому в прогнозуванні перебігу розповсюдженого гнійного перитоніту /С.І. Саволюк, М.А. Гудзь // Матеріали IV з'їзду спеціалістів медицини невідкладних станів та медицини катастроф. – НМАПО імені П.Л. Шупика, Київ. – 2016. – С. 72 – 73. *(Здобувачем проведені клінічні спостереження, аналіз і узагальнення отриманих результатів дослідження та їх статистична обробка)*

АНОТАЦІЯ

Гудзь М.А. Динаміка імунно-цитокінового профілю в прогнозуванні перебігу та виборі лікувальної тактики гнійного перитоніту. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – хірургія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування хворих з гнійним перитонітом за рахунок моніторингу динаміки імунно-цитокінового профілю, цитопатичної гіпоксії і вибору лікувальної тактики в процесі лікування з урахуванням лабораторних і об'єктивних критеріїв оцінки тяжкості стану хворих. Дослідження базується на аналізі результатів обстеження та лікування 126 хворих.

Запропоновані методики оцінки стадій гнійного перитоніту шляхом визначення імунного профілю та патологічних сполук гемоглобіну карбоксигемоглобіну і метгемоглобіну, встановлено їх високу діагностичну і прогностичну спроможність, на відміну від поширених неспецифічних маркерів.

Розроблений алгоритм лікувальної тактики, який базувався на проведенні інтра- та постопераційної направленої імунокорекції, застосуванні дренажних пристроїв, використанні малоінвазивних відеолапароскопічних санацій в якості початкового етапу повторних оперативних втручань, проведенні раннього ентерального харчування в поєднанні із застосуванням екстракорпоральної детоксикації на основі динамічного вивчення показників імунно-цитокінового профілю, рівня цитопатичної гіпоксії, стану макрофагів очеревини дозволив зменшити кількість післяопераційних ускладнень, релапаротомій і скоротити термін клініко–лабораторного видужання хворих.

Застосування даної схеми лікування хворих з гнійним перитонітом зменшило термін стаціонарного лікування хворих з токсичною і термінальною стадіями з 25,6 діб до 18,2 та післяопераційну летальність хворих з 12,3% (8) до 4,9% (3).

Ключові слова: гнійний перитоніт, імунно-цитокіновий профіль, цитопатична гіпоксія, макрофаги очеревини, направлена імунокорекція, відеолапароскопічна санація, релапаротомія.

АННОТАЦИЯ

Гудзь М.А. Динамика иммуно-цитокинического профиля в прогнозировании течения и выборе лечебной тактики гнойного перитонита. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 - хирургия. - Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2016.

Диссертация посвящена повышению эффективности лечения больных с гнойным перитонитом за счет мониторинга динамики иммуно-цитокинического профиля, цитопатического гипоксии и выбора лечебной тактики в процессе лечения с учетом лабораторных и объективных критериев оценки тяжести состояния больных. Исследование базируется на анализе результатов обследования и лечения 126 больных с гнойным перитонитом, находившихся на лечении в

клинике кафедры хирургии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И.Пирогова. Больные были разделены на две группы в зависимости от проводимого лечения. 1 группа (контрольная) – 65 больных, лечение которых проводилось согласно стандартам лечения перитонита, и 2 группа (основная) – 61 больной с проведенным оптимизированным лечением, у которых был применен новый алгоритм лечения включающий методы направленной иммунокоррекции, проведение малоинвазивных видеолапароскопических санаций брюшной полости в комбинации с использованием дренажных конструкций, раннего энтерального питания, экстракорпоральной детоксикации.

Средний возраст больных составил для контрольной группы- $49,7 \pm 6,21$ лет, для основной группы- $48,9 \pm 7,31$. Все пациенты в соответствии с задачами исследования были разделены по стадиям ГП и по его распространенности. Распределение пациентов по стадиям развития ГП и распространением представлены показал что у больных с местным ГП (45 больных), в 80% случаев были определены реактивную фазу ГП, и не было ни одного случая терминальной фазы. У больных где был диагностирован диффузный ГП подавляющее количество случаев составили больные с токсической стадией ГП 40,48% (17 больных). Общий ГП был определен в 39 больных, и терминальная стадия ГП была диагностирована у 53,84% случаев.

Для сравнения эффективности стандартизированной программы и предложенной схемы лечения больных с гнойным перитонитом проведено динамическое изучение показателей иммуно-цитокинетического профиля, уровня цитопатической гипоксии (определение патологических соединений гемоглобина – карбокси- и метгемоглобина), маркеров эндотоксикоза, количества осложнений, релапаротомий, сроков стационарного лечения и уровня послеоперационной летальности.

Разработанный алгоритм оптимизации ведения предоперационного периода у больных с гнойным перитонитом, базируется на вариации времени подготовки больного в зависимости от стадии ГП; направленной иммунокоррекции включающей внутрибрюшное использование липосомальной эмульсии (липид) в сочетании с иммуностимулирующим средством – циклоферон; использование дренажного устройства собственной конструкции, что позволяло эффективно эвакуировать патологическое содержимое, а также осуществлять повторные ревизии и санации брюшной полости. У больных с выраженными явлениями ареактивности (стадия иммунного паралича иммунной дистресс-синдрома) и вторичного иммунодефицита, предложено использование малоинвазивного метода повторной санации - видеолапароскопической санации брюшной полости (ВЛС); проведение после оперативного вмешательства раннего зондового энтерального питания в комбинации с поддержкой детоксикационных систем организма путем использования экстракорпоральных методов детоксикации.

Применение данной схемы лечения больных с гнойным перитонитом уменьшило срок стационарного лечения больных с токсическим и терминальной стадиями с 25,6 суток до 18,2 и послеоперационную летальность больных с 12,3% (8) до 4,9% (3).

Ключевые слова: гнойный перитонит, иммуно-цитокиновый профиль, цитопатическая гипоксия, макрофаги брюшины, направленная иммунокоррекция, видеолапароскопическая санация, релапаротомия.

SUMMARY

Gudz M.A. Dynamics of immuno-cytokine profile in prognosis and selection of tactics of treatment purulent peritonitis. - Manuscript.

Dissertation for a candidate degree in medical sciences, specialty 14.01.03 - Surgery. - Vinnitsia National Medical University named by M.I. Pyrogov, Ministry of Public Health of Ukraine, Vinnitsa, 2016.

The thesis is devoted to improving the treatment of patients with purulent peritonitis by monitoring the dynamics of immuno-cytokine profile, cytopathic hypoxia and choice of treatment strategy based on objective criteria for assessing the severity of the patients. The research is based on the results of examination and treatment of 126 patients.

The proposed assessment methodology stages of purulent peritonitis by defining pathological immune profile and pathological compounds of hemoglobin carboxyhemoglobin and methemoglobin have of high diagnostic and prognostic value, unlike common non-specific markers.

The algorithm of treatment strategy, which was based on the conduct intra- and postoperative directed immunotherapy, the use of drainage devices using of less invasive videolaparoscopic sanitation as the initial stage of repeated surgical interventions, conducting early enteral nutrition what combined with the use of extracorporeal detoxification through the dynamic performance study immuno-cytokine profile and cytopathic hypoxia, condition of peritoneal macrophages allowed to reduce the number of postoperative complications and shorten amount of relaparotomy, do faster clinical-laboratory recovery of patients.

The use of this treatment program at patients with purulent peritonitis reduce term inpatient treatment with toxic and terminal stages from 25.6 to 18.2 days and postoperative mortality of patients with 12.3% (8) to 4.9% (3).

Key words: purulent peritonitis, immuno-cytokine profile cytopathic hypoxia, peritoneal macrophages directed immunotherapy, videolaparoscopic sanitation, relaparotomy.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ВЛС – відеолапароскопічна санация
- ГП – гнійний перитоніт
- ІЛ – 6 – інтерлейкін – 6
- ІЛ- 2 – інтерлейкін – 2
- ІЛ-1 – інтерлейкін -1
- ІЛ-4 – інтерлейкін - 4
- ІРІ (CD4/CD8) - імунорегуляторний індекс
- ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації
- МІП – 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
САТ - систолічний артеріальний тиск
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
СОНЬ – карбоксигемоглобін
Er – еритроцити
Hb - гемоглобін
IgG – імуноглобулін G, IgM- імуноглобулін M, IgA–імуноглобулін A
MtHb - метгемоглобін
PS – частота пульсу

Підписано до друку 20.09.2016 р. Замовл. № 448
Формат 60x90 1/16 ум. Друк. арк. 0,9 друк офсетний.
Наклад 100 примірників

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

