

1
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І.ПИРОГОВА

ВЕРБА АНДРІЙ В'ЯЧЕСЛАВОВИЧ

УДК: 615.33:615:616-002.3-089:616.366-003.7:616-06

**РЕГІОНАРНА АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГНІЙНО-
ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ
ЖОВЧОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ**
(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.03 – хірургія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця 2010

Дисертацією є рукопис

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

Науковий керівник: доктор медичних наук, доцент **Лурін Ігор Анатолійович**, Головний хірург Міністерства оборони України, Українська військово-медична академія МО України, доцент кафедри військової хірургії.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Міщенко Василь Васильович**, Одеський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри хірургії №1;
- академік АМН України, доктор медичних наук, професор **Павловський Михайло Петрович**, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, завідувач кафедри хірургії №1.

Захист відбудеться “_____” _____ 2010 р. о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І.Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

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

Автореферат розісланий “_____” _____ 2010 р.

**Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради, д.мед.н., проф.**

С.Д.Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострі гнійно-запальні процеси гепато-біліарної системи, які у структурі нозологічних форм невідкладної абдомінальної хірургії поступаються лише гострому апендициту, по суті є проблемою жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), оскільки у 85 – 95 % хворих виявляється холедохолітіаз (Шалимов А.А. и соавт., 1993; Бобров О.Е., 2002; Иващенко В.В. и соавт., 2005; Кондратенко П.Г. и соавт., 2005; Мішалов В.Г. та співавт., 2005; Komatsu Y. et al., 2004).

Жовчнокам'яна хвороба уражає близько 10 – 20 % населення світу, у тому числі й в Україні, і її частота продовжує неухильно зростати. У 25 – 30 % випадків вона має ускладнений перебіг (Майстренко Н.А., Стукалов В.В., 2000; Галлеев М.А., Тимербулатов В.М., 2001; Яремко В.Г. та співавт., 2008; Steven M. et al., 2008).

Найбільш частим ускладненням ЖКХ запального характеру є гострий калькульозний холецистит. В останні роки кількість хворих з деструктивними формами холециститу прогресивно збільшується, а їх клінічний перебіг супроводжується розвитком широкого спектру ускладнень, які виникають у 64 % хворих і розрізняються патоморфологічними, топографоанатомічними та кількісними ознаками (Андрющенко В.П., Андрющенко Д.В., 2008; Бухарин А.Н. и соавт., 2008; Мищенко В.В. и соавт., 2008; Dumas R., Caroli-Boss F., 2000).

Складність лікування цієї категорії хворих полягає ще й у тому, що у загальній кількості від 35 до 80% складають особи похилого і старечого віку, які, як правило, мають важку супутню патологію, що суттєво підвищує ризик операційних втручань і числа незадовільних результатів лікування. Летальність після холецистектомії з приводу деструктивних форм гострого холециститу коливається у межах 2,9 – 6 % (Конькова М.В., Смирнов Н.Л., 2008; Лупальцов В.И. и соавт., 2008), а у осіб похилого і старечого віку вона досягає 10 – 26 % (Галлінгер Ю.И. и соавт., 2002; Ничитайло М.Е. и соавт., 2003; Яковцов Е.П. и соавт., 2007; Грубник Ю.В. и соавт., 2008; Ibrahim S. et al., 2006; Cheng S.P. et al., 2008; Polychronidis A., et al., 2008).

У структурі ускладненого перебігу ЖКХ холедохолітіаз складає від 30 до 70 %, при цьому у 50 – 80 % випадків на фоні механічної жовтяниці має місце холангіт (Крышень В.П. и соавт., 2008; Павловський М.П. та співавт., 2003; 2008). Післяопераційна летальність серед пацієнтів з обтураційною жовтяницею складає 4,6 % (Конькова М.В., Смирнов Н.Л., 2009). Тяжкі ускладнення механічної жовтяниці, такі як гнійний холангіт, сепсис, бактеріально-септичний шок, внутрішньопечінкові абсцеси та інші, значно збільшують операційний ризик при радикальних хірургічних втручаннях. Летальність при хірургічному лікуванні хворих на гострий холангіт сягає від 4 до 15 % (Янюк Т.В., Дзюбановський І.Я., 2003; Каніковський О.Є., Харчук О.В., 2009; Крижановський Я.Й. та співавт., 2009), а при холангіогенних абсцесах печінки – 62 – 89 % (Павловський М.П. та співавт., 2003; Ничитайло М.Ю. та співавт., 2006; Кондратенко П.Г., Царульков

Ю.А., 2007; Линева К.А., 2010).

Основним етіологічним фактором гнійно-запальних ускладнень при ЖКХ є порушення відтоку жовчі з приєднанням інфекції, який може бути корегований лише операційним шляхом із застосуванням традиційних і сучасних ендоскопічних і мініінвазивних технологій (Ничитайло М.Е. и соавт., 2004; 2005; Бойко В.В. и соавт., 2008; Ольшанецкий А.А., Гаркавенко В.Н., 2010).

Надзвичайно важливою ланкою комплексного лікування гнійно-запальних ускладнень ЖКХ є антибактеріальна терапія. При цьому необхідно враховувати той факт, що хірургічним втручанням не завжди вдається радикально видалити вогнище інфекції, у зв'язку з чим існує реальний ризик внутрішньоочеревинного реінфікування та формування екстраабдомінальних вогнищ інфекції, а антибактеріальні препарати повинні мати адекватні фармакокінетичні характеристики і добре проникати у вогнище запалення (Малик С.В., Кучеренко Д.О., 2009).

Проте, санація вогнищ запалення, які супроводжуються ендогенною інтоксикацією і вторинним імунodefіцитом, залишається далеким від вирішення питань клінічної хірургії. Існуючі методи введення антибактеріальних засобів обмежують можливості препарату такими характеристиками як період напіввиведення, максимальна терапевтична і добова доза, а також ступінь зв'язування з білками плазми крові (Бегдуллаев А.К. и соавт., 2008). Тому, на нинішній час, пошуки найбільш раціональних методів селективної антибіотикотерапії мають надзвичайно важливе значення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України "Профілактика та лікування гнійно-запальних захворювань м'яких тканин та нагноєння післяопераційних ран після операцій на органах черевної порожнини" (№ державної реєстрації 0197U003349).

Мета дослідження: покращити результати комплексного лікування гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби шляхом застосування модифікованої внутрішньоартеріальної регіонарної антибіотикотерапії.

Завдання дослідження:

1. Експериментально обґрунтувати можливість застосування модифікованої внутрішньоартеріальної регіонарної антибіотикотерапії при гнійно-запальних ускладненнях жовчокам'яної хвороби.

2. Розробити методику застосування аутологічних еритроцитарних тіней-носіїв з включеним в них антибіотиком в комплексному лікуванні гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби.

3. Вивчити динаміку показників ендогенної інтоксикації при застосуванні традиційної і модифікованої антибіотикотерапії у хворих на ускладнену жовчокам'яну хворобу.

4. Вивчити динаміку змін показника „фактора форми нейтрофільних гранулоцитів” при ускладнених формах жовчокам’яної хвороби та оцінити його діагностичну значущість.

5. Провести порівняльну оцінку ефективності результатів лікування ускладненої жовчокам’яної хвороби з використанням традиційного і модифікованого комплексного лікування.

Об’єкт дослідження: гнійно-запальні ускладнення жовчокам’яної хвороби.

Предмет дослідження: модифікована внутрішньоартеріальна регіонарна антибіотикотерапія, ендогенна інтоксикація, діагностична значимість показника “фактор форми нейтрофільних гранулоцитів”, результати лікування хворих на ускладнену жовчокам’яну хворобу.

Методи дослідження. З метою діагностики і оцінки стану хворих до і після оперативного втручання проводили загально-клінічні, лабораторні, біохімічні, інструментальні (рентгенологічні, ультрасонографічні, ендоскопічні) методи досліджень.

Для оцінки ефективності антибіотикотерапії проводили бактеріологічне дослідження жовчі хворих, взятої з дренажу загальної жовчної протоки.

Для кількісної оцінки рівня ендогенної інтоксикації застосовували визначення лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), гематологічного показника інтоксикації (ГПІ), шкалу оцінки важкості стану хворих із сепсисом.

Для вивчення функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів визначали їх “фактор форми”.

Для обґрунтування доцільності внутрішньоартеріального введення лікарської речовини, включеної в автологічні еритроцитарні тіні-носії, при гнійно-запальному процесі жовчовивідних шляхів застосоване експериментальне дослідження на лабораторних тваринах (собаки) з використанням рентгенологічного методу і біохімічного визначення концентрації метиленового синього в тканинах.

Для обробки отриманих результатів дослідження застосовані статистичні методи з використанням критеріїв для непараметричних вибірок.

Наукова новизна одержаних результатів та їх теоретичне значення. В роботі експериментально обґрунтована доцільність внутрішньоартеріального регіонарного введення лікарських речовин, які попередньо включаються в автологічні еритроцитарні тіні-носії, при гнійно-запальних процесах позапечінкових жовчних шляхів.

Розроблений новий спосіб моделювання гострого холециститу і гнійного холангіту у лабораторних тварин.

Розроблена методика регіонарної внутрішньоартеріальної антибіотико-терапії з використанням автологічних тіней в комплексному лікуванні хворих з гнійно-запальними ускладненнями жовчокам’яної хвороби

Вивчена динаміка показників ендогенної інтоксикації при застосуванні

внутрішньоартеріальної регіонарної антибіотикотерапії із використанням автологічних еритроцитарних тіней в комплексному лікуванні хворих на гнійно-запальні ускладнення жовчокам'яної хвороби і проведене їх порівняння з аналогічними показниками у хворих, що отримували традиційну антибіотикотерапію.

Вивчена можливість застосування „фактору форми нейтрофільних гранулоцитів” як для діагностики, так і для контролю перебігу післяопераційного періоду у хворих з гнійно-запальними ускладненнями жовчокам'яної хвороби.

Визначена клінічна ефективність регіонарного внутрішньоартеріального введення антибіотиків, включених в автологічні еритроцитарні тіні-носії, в комплексному лікуванні гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений метод селективної внутрішньоартеріальної антибіотикотерапії з використанням автологічних еритроцитарних тіней-носіїв дозволяє транспортувати антибіотик безпосередньо до вогнища запалення, зменшити його добову дозу, знизити ендогенну інтоксикацію, покращити перебіг післяопераційного періоду, попереджує післяопераційні гнійно-запальні ускладнення, скорочує термін перебування хворого у стаціонарі. “Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів” дає можливість об'єктивно оцінити перебіг післяопераційного періоду.

Результати наукових досліджень впроваджено у клініках абдомінальної і невідкладної хірургії Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону, Головному військово-медичному клінічному центрі м. Київ.

Теоретичні і практичні результати проведеного дослідження включені у навчальний процес кафедр загальної хірургії, хірургії №1 і хірургії №2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Отримані при дослідженні дані дають право рекомендувати запропонований спосіб антибіотикотерапії у хворих на гнійно-запальні процеси жовчовивідних шляхів до широкого практичного застосування в хірургічних стаціонарах, оснащених обладнанням для проведення ендovasкулярних операційних втручань.

Особистий внесок здобувача. Мета та завдання дисертаційного дослідження розроблені особисто здобувачем. Дисертантом самостійно проаналізована наукова література і патентна інформація з проблеми лікування гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби. Дисертантом виконані всі експериментальні дослідження на тваринах. Автором самостійно проведене формування груп хворих, виконана більшість операційних втручань як в контрольній, так і в досліджуваній групах. Особисто дисертантом проведена первинна обробка результатів дослідження, їх статистичний аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження запропонованого методу лікування в

практичну медицину. У публікаціях результатів дослідження в наукових виданнях за участю співавторів дисертанту належить основна частина внеску.

Апробація результатів дисертації. Основні положення наукового дослідження доповідались і обговорені на: III зборах хірургів та анестезіологів Міністерства оборони України (Вінниця, 2008); IV зборах хірургів та анестезіологів Міністерства оборони України (Львів, 2009); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Актуальні питання невідкладної хірургії”, присвяченої 80-річчю з дня заснування Інституту загальної та невідкладної хірургії АМН України та 80-річчю з дня народження професора В.Т.Зайцева (Харків, 2010); засіданні товариства Вінницької обласної асоціації хірургів та обласної хірургічної ради (Вінниця, 2010).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано чотири статті у фахових наукових журналах. Отримано висновки про видачу деклараційних патентів на корисну модель “Спосіб моделювання гострого деструктивного холециститу і гнійного холангіту” (реєстраційний номер заявки у 2010 01120, дата подання 03.02.2010) і на корисну модель “Спосіб антибіотикотерапії гнійно-запальних ускладнень жовчокам’яної хвороби” (реєстраційний номер заявки у 2010 03633, дата подання 29.03.2010)

Структура дисертації. Дисертація викладена українською мовою на 170 сторінках машинопису. Дисертаційна робота містить вступ, огляд літератури, розділ “Матеріали і методи дослідження”, три розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації і список використаних джерел, який нараховує 256 літературних джерел (в тому числі 82 викладених латиницею). Робота ілюстрована 32 рисунками та 24 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Для обґрунтування доцільності внутрішньоартеріального введення лікарських речовин, включених в еритроцитарні тіні-носії, зокрема антибіотиків, при гнійно-запальних ураженнях жовчовивідних шляхів було виконане експериментальне дослідження, метою якого було вивчення динаміки та інтенсивності забарвлення тканин у ділянці вогнища запалення, визначення концентрації барвника в уражених тканинах після регіонарного внутрішньоартеріального введення 1,0 % розчину метиленового синього, який був включений в автологічні еритроцитарні тіні. Також вивчали динаміку насичення уражених тканин жовчовивідних шляхів 35 % розчином тріомбразу після включення його в тіні еритроцитів і внутрішньоартеріального селективного підведення до гнійно-запального осередку.

Експериментальне дослідження проведене на 12 статевозрілих непородистих собаках масою 8 – 15 кг. Всі дослідження на тваринах були виконані з дотриманням положень біомедичної етики щодо правил проведення наукових досліджень на тваринах (дозвіл комітету з біоетики від 24.02.2010 р.,

протокол № 4). На перших двох собаках була відтворена модель гнійно-запального процесу жовчовивідних шляхів за розробленим нами способом (Висновок про видачу деклараційного патенту на корисну модель “Спосіб моделювання гострого деструктивного холецистити і гнійного холангіту”, реєстраційний № u 2010 01120), в основі якого було створення надійної тимчасової оклюзії термінального відділку холедоуху і механічне пошкодження слизової оболонки жовчного міхура до введення у його порожнину фільтрату 25 % калової суміші.

Другий основний етап наших експериментальних досліджень проводився на 10 собаках, яким за вище вказаним способом створювали модель гнійно-запального процесу жовчовивідних шляхів. Через 48 годин після первинного втручання у 5 піддослідних собак проводили забір по 10 мл венозної крові і готували автологічні еритроцитарні тіні за методом М.І.Бурковського і М.Д.Желіби (2001). Отримані тіні еритроцитів перших трьох дослідних тварин насичували 20 мл 1,0 % розчину метиленового синього, інших двох собак – 20 мл 35 % розчину тріомбразу. Після насичення тіні вивчали, застосовуючи фазово-контрастну мікроскопію.

Всім 10 собакам через 48 годин після створення моделі гнійного процесу жовчних шляхів проводили премедикацію (0,1 % розчин атропіну сульфату із розрахунку 0,05 мл на 1 кг маси тварини та кетамін із розрахунку 3 мг/кг внутрішньом’язово) і під загальним комбінованим тіопентал-кетаміновим наркозом виконували релапаротомію. Під час ревізії органів черевної порожнини переконувались в наявності гнійно-запального процесу у жовчному міхурі і холедоуху. Всім собакам перев’язували *a. gastroduodenalis* і *a. gastrica dextra* для виключення скидання речовини в ці артерії під час її струминного введення у загальну печінкову артерію.

Першій двом дослідним собакам після виділення загальної печінкової артерії в останню струмино вводили 20 мл 35 % розчину тріомбразу, що був включений в автологічні еритроцитарні тіні. Іншим двом контрольним тваринам в загальну печінкову артерію вводили цей же розчин, але без еритроцитарних тіней. Після введення всім цим собакам виконували оглядову рентгенографію апаратом “Арман” органів черевної порожнини одразу після введення розчину контрасту та на 5 і 15 хвилину після введення.

Наступним трьом дослідним собакам в загальну печінкову артерію вводили 1,0 % розчин метиленового синього, якій був включений в тіні еритроцитів, у кількості 20 мл. Трьом контрольним собакам аналогічно вводили по 20 мл цього ж самого розчину, але без включення його в еритроцитарні носії. Одразу після введення спостерігали за часом появи забарвлення гепатодуоденальної зв’язки і в ділянці запаленого жовчного міхура, його інтенсивністю, часом зникнення забарвлення. Оцінювали інтенсивність забарвлення за наступною шкалою: I ступінь – забарвлення лише у видимих судинах, що розташовані за ходом гепатодуоденальної зв’язки і в жовчному міхурі; II ступінь – слабке дифузне забарвлення тканин цих анатомічних утворень; III ступінь – виражене забарвлення всіх тканин в ділянці печінково-дванадцятипалої зв’язки, стінці

жовчного міхура. Після введення розчину барвника у всіх шести собак проводили забір біоптатів холедоху і оточуючої його жирової клітковини в ділянці гепатодуоденальної зв'язки, а також зі стінки жовчного міхура. Біоптати брали одразу після введення розчину барвника, а також через 5 і 15 хвилин після введення. Шматочки тканин після їх зважування гомогенізували у 1,15 % розчині калій хлориду (у співвідношенні 1:3), потім до кожного гомонізату додавали по 1 мл 96,0 % етилового спирту та 0,5 мл ацетонітрилу для осадження білків. Після центрифугування протягом 15 хвилин при 8000 об/хв. вимірювали оптичну густину надосаду фотоколориметричним методом (Фотоколориметр "КФК – 2МП") у кюветах з довжиною шляху 1 см при довжині хвилі 670 нм. Кількість метиленового синього розраховували за калібрувальним графіком і перерахунку на один грам тканини.

При виконанні клінічної частини роботи проводили обстеження та комплексне лікування 139 хворих з гнійно-запальними ускладненнями ЖКХ, які спостерігались в період з 2006 по 2010 рік на базі Військово-медичного клінічного центру Центрального регіону ЗС України. Серед них чоловіків було 45 (32,4 %), жінок 94 (67,6 %). В залежності від форми гострого калькульозного холециститу, клінічного перебігу та методу антибіотикотерапії хворі були розподілені на 6 груп (класифікація Кондратенко П.Г. и соавт., 2005). У першу основну групу увійшли 59 хворих, серед них до першої основної підгрупи були включені 31 хворий з флегмонозною формою холециститу, у другу основну підгрупу – 18 хворих з гангренозною формою холециститу і третю підгрупу склали 10 хворих з деструктивними формами холециститу в поєднанні з гострим холангітом. У хворих основної групи комплексне лікування включало регіональне внутрішньоартеріальне введення антибіотика в автологічних еритроцитарних тінях-носіях. Першу контрольну групу склали 80 хворих: перша контрольна підгрупа – 47 хворих на флегмонозну форму холециститу, друга – 19 хворих на гангренозну форму холециститу, третя – 14 хворих на деструктивні форми холециститу з явищами гострого холангіту. Комплексне лікування цієї групи хворих включало традиційне внутрішньовенне введення антибіотика. Серед хворих на флегмонозний холецистит до 50 років було 14 (17,9 %) чоловік, у віці 50 – 69 років – 45 (57,7 %), старше 70 років – 19 (24,4 %). Серед хворих, у яких мав місце гангренозний холецистит, п'ятеро (13,5 %) було у віці до 50 років, 21

(56,8 %) – 50-69 років і старше 70 років – 11 (29,7 %) пацієнтів. Серед хворих на гострий гнійний холангіт двоє (8,3 %) були у віці до 50 років, 13 (54,2 %) – від 50 до 69 років, старше 70 років – 9 (37,5 %) пацієнтів. Відповідні групи щодо розподілу хворих за віком і статтю статистично не відрізнялись ($p > 0,05$).

Від моменту госпіталізації всі хворі були піддані всебічному обстеженню для встановлення діагнозу, виявлення тих чи інших ускладнень, з'ясування і оптимізації медикаментозної корекції існуючої супутньої соматичної патології. З цією метою проводили клінічні, лабораторні, біохімічні дослідження, а також використовували результати допоміжних апаратних і

інструментальних методів діагностики (УЗД, ФЕГДС). У хворих контрольної групи одержані дані піддавались загальноприйнятій оцінці, інтерпретації, а в основній групі вони склали основу для аналізу ефективності запропонованого методу лікування. Клінічні лабораторні обстеження включали: загальний аналіз крові (рівень гемоглобіну, кольоровий показник, кількість еритроцитів і лейкоцитів, лейкоцитарна формула, швидкість зсідання еритроцитів), загальний аналіз сечі. Біохімічні дослідження включали визначення: фракцій білірубіну, АлАТ, АсАТ, протромбінового індексу, фібриногену плазми, фібриногену В, рівень загального білку в крові, сечовини, креатиніну. Всім хворим проводили дослідження крові на цукор. Проводили розрахунок лейкоцитарного індексу інтоксикації за В.К.Островським і співавт. (1983) і гематологічного показника інтоксикації за В.С.Васильєвим і співавт. (1983). Дане дослідження проводились перед операційним втручанням та на першу, третю і сьому добу післяопераційного періоду. Для основної групи хворих з гнійно-запальними ускладненнями ЖКХ ми використали визначення “фактору форми” нейтрофільних гранулоцитів (Фактор ФНГ). Для дослідження цього показника використовували мазки крові, зафарбовані за Романовським-Гимзою, аналіз яких виконували за допомоги мікроскопу “МИКМЕД – 2 (варіант 2) з MEDICAL IMAGE VIEW STATION і комп’ютерним аналізатором зображення UNHSCSAImageTool v.3.0 та спеціальної програми, розробленої фірмою “Ева” (Україна), “Factor M”.

У дисертаційному дослідженні проведено вивчення мікробного спектру жовчі при гнійно-запальних ускладненнях ЖКХ у всіх досліджуваних хворих. Для цього під час операції виконували пункцію жовчного міхура і стерильним шприцом робили забір його вмісту. Також нами були проведені мікробіологічні дослідження для визначення патогенної мікрофлори в жовчовивідних шляхах у динаміці після операцій у 24 хворих на гострий гнійний холангіт. При цьому забір матеріалу в асептичних умовах проводився із зовнішнього дренажу загальної жовчної протоки. Забір виділень із дренажу холедоуху проводили на наступний день після операції, на 3, 5 і 7 добу післяопераційного періоду.

Всі досліджувані хворі були прооперовані. В до- і післяопераційному періоді вони отримували комплексне медикаментозне лікування. З метою антибактеріальної дії для всіх хворих контрольної групи застосовували антибіотик цефоперазон по 1 г внутрішньовенно двічі на добу. Вибір саме цефоперазону був пов’язаний із тим, що цей антибіотик-цефалоспорин III покоління має високу активність по відношенню до грамнегативних бактерій і має здатність накопичуватись в жовчі. Хворим основної групи проводили регіонарну внутрішньоартеріальну антибіотикотерапію з використанням аутологічних тіней еритроцитів. Тіні еритроцитів із включеним в них антибактеріальним препаратом (Цефоперазон 1,0) отримували за способом, розробленим в Національному інституті хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова С.Б.Медведьким, Л.О.Гиндич (1998). Введення антибіотика, включеного в аутологічні еритроци-

тарні тіні, проводили 1 раз на добу в загальну печінкову артерію за допомоги катетера SUPER TORQUE типу COBRA розміром 5 – 6 F (за French), встановленого в останню за способом Сельдінгера.

Оцінку стану проводили за шкалою оцінки важкості хворих на гострий сепсис, що була запропонована В.О.Сиплигим та співавт. (2009). Розрахунок балів за даною шкалою проводили для всіх хворих до операційного втручання, а також на першу, третю і сьому добу після виконаної операції.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням програмного пакету STATISTICA 6.1. Оцінка типу розподілення ознаки в групах виконувалась за допомоги тесту Колмогорова, значущість різниці результатів в основній і контрольній групах – за критерієм Колмогорова – Смірнова і Фішера. Статистичний рівень значущості був прийнятий як $p \leq 0,05$.

Результати дослідження. Проведене експериментальне дослідження надало підстави застосувати регіонарне внутрішньоартеріальне введення антибіотика в автологічних еритроцитарних тінях при лікуванні гнійно-запальних ускладнень ЖКХ. Так, вивчення динаміки забарвлення запаленого жовчного міхура і гепатодуоденальної зв'язки та його інтенсивності показало, що при введенні розчину метиленового синього в автологічних еритроцитарних тінях у загальну печінкову артерію у тварин дослідної групи одразу після введення відзначався II ступінь забарвлення. Через 5 хвилин після ін'єкції інтенсивність забарвлення мала такий же самий ступінь, через 15 хвилин відзначався III ступінь забарвлення, який спостерігався ще протягом наступних 10 хвилин. Потім його інтенсивність поступово зменшувалась і повністю воно зникало через 40 хвилин після введення барвника. Одразу після введення 1,0 % розчину метиленового синього у загальну печінкову артерію у контрольних тварин відзначений II ступінь інтенсивності забарвлення запаленого жовчного міхура і гепатодуоденальної зв'язки. Через 5 хвилин забарвлення визначалось, але воно було вже I ступеня. Через 15 хвилин забарвлення жовчного міхура, загальної жовчної протоки та оточуючих їх тканин було практично відсутнє. В біоптатах жовчного міхура, що були взяті у контрольної групи собак одразу після введення барвника, концентрація останнього склала $84,4 \pm 1,2$ мкг/г тканини, через 5 хвилин після введення – $85,2 \pm 1,3$ мкг/г тканини, через 15 хвилин – $84,8 \pm 2,2$ мкг/г тканини. В дослідній групі тварин концентрація у стінці жовчного міхура поступово наростала, дорівнюючи відповідно $96,3 \pm 2,1$ мкг/г тканини, $98,6 \pm 2,4$ мкг/г тканини і $111,2 \pm 2,5$ мкг/г тканини. В біоптатах загальної жовчної протоки у контрольної групи тварин, що були взяті одразу після введення барвника, концентрація метиленового синього склала $75,5 \pm 1,8$ мкг/г тканини, в біоптатах, взятих через 5 хвилин – $78,0 \pm 2,3$ мкг/г тканини, через 15 хвилин – $77,6 \pm 2,5$ мкг/г тканини. Більш інтенсивне накопичення барвника відзначене у дослідній групі тварин, яким вводили метиленовий синій після включення його в автологічні еритроцитарні тіні-носії. Так, одразу після введення концентрація

барвника в тканині загальної жовчної протоки скала $81,5 \pm 2,1$ мкг/г тканини, через 5 хвилин після введення – $87,5 \pm 1,9$ мкг/г тканини, через 15 хвилин – $90,5 \pm 2,3$ мкг/г тканини.

Після внутрішньоартеріального введення в еритроцитарних тінях розчину рентгенконтрастної речовини і вивчення оглядових рентгенограм черевної порожнини собак, які виконували одразу, на 5 і 15 хвилину після ін'єкції, визначено, що у дослідної групи тварин мало місце суттєве накопичення контрастної речовини в зоні запаленого жовчного міхура і гепатодуоденальної зв'язки, яке утворювало рентгенконтрастну пляму. На всіх трьох рентгенограмах, що виконувались контрольним собакам після введення 20 мл 35 % розчину тріомбразу у загальну печінкову артерію (одразу після введення, через 5 і 15 хвилин після введення) локального накопичення контрасту в печінці, навколо жовчного міхура, в зоні гепатодуоденальної зв'язки не визначено.

Отже, отриманий результат експериментального дослідження дав нам змогу стверджувати, що при регіональній внутрішньоартеріальній доставці лікарської речовини, включеної в автологічні еритроцитарні тіні-носії, до вогнища інфекційного процесу жовчовивідних шляхів, буде мати місце накопичення препарату у високій концентрації саме в уражених тканинах. При цьому має місце і тривале депонування речовини в запальному інфільтраті. Введений подібним чином антибіотик, включений в автологічні тіні еритроцитів, в загальну печінкову артерію накопичувався у великій концентрації в тканинах жовчовивідних шляхів, уражених інфекційним процесом, депонувався у запальному інфільтраті і створював виражений місцевий антибактеріальний ефект.

Ефективність внутрішньоартеріальної селективної антибіотикотерапії з використанням автологічних еритроцитарних тіней при комплексному лікуванні гнійно-запальних уражень ЖКХ, яку застосовували у хворих основних трьох підгруп 1, 2 і 3 досліджували в порівнянні з ефективністю традиційної внутрішньовенної антибіотикотерапії, яку проводили хворим контрольних підгруп 1, 2 і 3.

При вивченні динаміки показників ендогенної інтоксикації у хворих з гнійно-запальними ускладненнями ЖКХ були виявлені деякі закономірності (табл. 1). Відповідні вихідні показники ендогенної інтоксикації в групах порівняння були ідентичними. На першу добу після операції відзначалось підвищення лейкоцитозу, ЛШ і ГШ в усіх контрольних підгрупах хворих, в той час, як в основних підгрупах – відзначене зменшення цих показників, які в подальшому прогресивно знижувались і до 7 доби післяопераційного періоду набували значень близьких до нормальних. Зменшення цих показників у контрольних підгрупах хворих було більш повільним і в переважній більшості достовірно відрізнялось від відповідних показників основних підгруп ($p \leq 0,05$).

**Розподіл хворих на ЖКХ з гнійно-запальними ускладненнями за показниками
ендотоксикозу і строком спостереження після операції**

Показник ендоток- сикозу	Група	Строки спостереження після операції (доба)			
		До операції	1	3	7
Кіль-кість лейко- цитів (Г/л)	Основ. підгрупа 1	10,9±1,6	9,3±0,4	8,4±0,3	6,5±0,4
	Контр. підгрупа 1	10,3±1,7	11,6±1,5*	9,9±1,1*	8,4±1,0*
	Основ. підгрупа 2	11,0±1,8	9,7±0,6	7,9±0,5	6,8±0,5
	Контр. підгрупа 2	9,9 ± 2,3	11,8 ± 1,4*	9,9 ± 1,1*	8,7 ± 1,2*
	Основ. підгрупа 3	11,5 ± 1,9	10,9 ± 0,8	9,8 ± 0,6	8,8 ± 0,7
	Контр. підгрупа 3	9,4 ± 3,0	12,9 ± 2,3	13,3 ± 1,7*	9,5 ± 1,7
ЛШ	Основ. підгрупа 1	2,97 ± 0,70	2,09 ± 0,10	1,93 ± 0,10	1,70 ± 0,10
	Контр. підгрупа 1	2,70 ± 0,62	3,15 ± 0,70*	2,50 ± 0,03*	2,08±0,18*
	Основ. підгрупа 2	3,45 ± 1,30	2,32 ± 0,10	1,99 ± 0,10	1,70 ± 0,10
	Контр. підгрупа 2	3,57 ± 1,30	4,07 ± 1,60*	3,47 ± 1,90*	2,67±0,80*
	Основ. підгрупа 3	3,35 ± 1,10	3,28 ± 0,80	2,34 ± 0,69	1,91 ± 0,23
	Контр. підгрупа 3	3,00 ± 1,00	5,60 ± 1,90	4,20 ± 1,00*	2,50 ± 0,80
ГШ	Основ. підгрупа 1	2,67 ± 0,63	1,77 ± 0,18	0,92 ± 0,13	0,70 ± 0,10
	Контр. підгрупа 1	2,37 ± 0,94	2,99 ± 0,82*	2,10 ± 0,76*	1,50±0,57*
	Основ. підгрупа 2	4,00 ± 2,30	2,00 ± 0,53	1,23 ± 0,32	0,79 ± 0,10
	Контр. підгрупа 2	4,20 ± 2,51	3,84 ± 0,98*	2,31 ± 0,81	1,60±0,70*
	Основ. підгрупа 3	4,49 ± 2,60	2,89 ± 0,62	2,06 ± 0,20	0,97 ± 0,15
	Контр. підгрупа 3	4,40±2,20*	6,10 ± 2,00*	5,10 ± 1,90*	2,10±0,65*

Примітка. * - $p \leq 0,05$ в порівнянні із значенням показника у відповідній основній підгрупі.

У дослідженні проведено вивчення форми нейтрофільних гранулоцитів за допомогою визначення її інтегрального показника “фактор форми”. Цей показник ми назвали “Фактор форми нейтрофільних гранулоцитів” (фактор ФНГ). Метою дослідження стала оцінка його діагностичних можливостей щодо визначення важкості гнійно-запального процесу, а також вивчення динаміки його змін після санації гнійного вогнища у хворих на гнійно-запальні ускладнення ЖКХ. Результати представлені в таблиці 2.

**Динаміка змін “фактору форми” нейтрофільних гранулоцитів
в основній групі досліджуваних хворих на гнійно-запальні ускладнення ЖКХ
в залежності від строків післяопераційного періоду**

Час визначення	Показник фактору ФНГ					
	п	Основна підгрупа 1	п	Основна підгрупа 2	п	Основна підгрупа 3
До операційного втручання	31	0,89 ± 0,007	18	0,85 ± 0,006	10	0,85 ± 0,010
1 доба після операції	31	0,89 ± 0,009	18	0,86 ± 0,007	10	0,86 ± 0,010
3 доба після операції	31	0,92 ± 0,010*	18	0,90 ± 0,010*	10	0,89 ± 0,010*
7 доба після операції	16	0,94 ± 0,010*	14	0,94 ± 0,020*	10	0,92 ± 0,010*

Примітки:

1. п – кількість обстежених хворих;

2. * - достовірна різниця показника по відношенню до попереднього значення ($p \leq 0,05$).

До операційного втручання відзначена достовірна різниця між показником фактору ФНГ у хворих на флегмонозний холецистит по відношенню до відповідного показника у групі хворих на гангренозний холецистит і у групі хворих на гострий гнійний холангіт ($p \leq 0,001$). Між відповідними показниками до операції у хворих другої та третьої основних підгруп достовірної різниці не визначено ($p > 0,05$). Отже, можна зробити висновок, що рівень фактору ФНГ відображає стадію розвитку гнійно-запального процесу позапечінкових жовчних шляхів, що розвивається у хворих на ЖКХ. Цей показник може бути використаний як додатковий прогностичний критерій для ранньої діагностики виразності деструктивного процесу позапечінкових жовчних шляхів. Вивчення цього показника у післяопераційному періоді може мати прогностичне значення для раннього виявлення можливих післяопераційних ускладнень.

Всі хворі основної і контрольної груп були прооперовані. За термінами виконання операційних втручань від моменту госпіталізації, за їх обсягом групи хворих, що порівнювались, були ідентичними. Ускладнення ЖКХ, виявлені субопераційно представлені в таблиці 3.

З 139 проб жовчі, що була взятою під час операційного втручання, мікрофлору виділили у 119 (85,6 %) випадках. У 76 (63,8 %) випадках відзначені асоціації мікроорганізмів. Найчастіше висівали *E. coli* – 81 (68,1 %), при цьому у 37,5 % випадків ця мікрофлора була в асоціаціях з іншими мікроорганізмами. Другою за частотою була *Klebsiella spp.* – 32 (26,9 %) випадків. *Enterococcus spp.* були виділені у 28 (23,5 %) пацієнтів, *Proteus vulgaris* – 24 (20,1 %), *Enterobacter*

spp. – 19 (15,9 %), Ps. Aeurginosa – 13 (10,9 %).

У третій основній підгрупі хворих і у третій контрольній підгрупі хворих, у яких був встановлений зовнішній дренаж загальної жовчної протоки, з матеріалу, взятого під час операції, патогенна мікрофлора виділена в усіх випадках. У 3 основній підгрупі хворих в першу добу після втручання мікрофлора у вмісті, взятому із зовнішнього дренажу загальної жовчної протоки, виділена у 9 випадках, на третю добу – 3, на 5 і 7 добу післяопераційного періоду – лише у одного пацієнта. У 3 контрольній підгрупі хворих в першу добу після операційного втручання мікрофлора із жовчі була виділена у 13 (92,9 %) хворих, на третю добу – у 10 (71,4 %), на п'яту добу – у 7 (50,0 %), на сьому – у 3 (21,4 %), і на 9 добу вона була висіяна ще у двох (14,2 %) хворих. При цьому треба відзначити, що на 3 і 5 добу різниця між відповідними частотами позитивних посівів у представлених групах була достовірною ($p \leq 0,05$).

Динаміка показника важкості стану хворих в досліджуваних групах була наступною. В першій основній підгрупі хворих вихідний рівень показника важкості склав $13,0 \pm 1,5$. На першу добу після операції він залишався на тому самому рівні і становив $13,0 \pm 0,6$. На 3 добу післяопераційного періоду відзначене його суттєве зменшення до рівня $11,0 \pm 0,8$ і ще більше він зменшувався по відношенню до початкового показника на 7 добу – $9,6 \pm 0,6$ ($p \leq 0,001$). У першій контрольній підгрупі хворих вихідний рівень важкості був оцінений у $14,0 \pm 2,1$ балів, у перший день після операції він підвищився і склав $15,9 \pm 1,6$, на 3 добу після операції він був $14,3 \pm 2,1$ і на 7 добу післяопераційного періоду – $13,5 \pm 1,2$. При цьому, вже починаючи з 1 доби післяопераційного періоду, відзначена достовірна різниця між відповідними показниками в досліджуваних групах ($p \leq 0,001$).

У основній підгрупі хворих 2 вихідний рівень показника важкості склав $16,1 \pm 2,7$. На першу добу після виконаного операційного втручання він залишався на тому самому рівні і становив $16,1 \pm 1,7$.

Таблиця 3

Розподіл хворих основної і контрольної груп за гнійно-запальними ускладненнями ЖКХ

Вид ускладнення		Групи хворих												
		Основна					Контрольна							
		1 підгрупа (n – 31)		2 підгрупа (n – 18)		3 підгрупа (n – 10)		1 підгрупа (n – 47)		2 підгрупа (n – 19)		3 підгрупа (n – 14)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
ОЗНИЙ	холестист	Коломіхуровий інфільтрат	11	35,4					14	29,8				

	Періхоле- цистит	12	38,7					17	36,2				
	Біліарний панкреатит	3	9,6					5	10,6				
Гангренозний холецистит	Коломіхуро- вий інфль- трат			9	50,0					10	52,6		
	Підпечінко- вий абсцес			6	33,3					6	31,5		
	Перфорація жовчного міхура -місцевий перітоніт			4	22,2					4	21,0		
	Водянка жовчного міхура			4	22,2					3	15,7		
	Водянка жовчного міхура			1	5,6					2	10,5		
Гнійний холангіт	Флегмоноз- ний холе- цистит					7	70,0					9	64,3
	Гангреноз- ний холе- цистит					3	30,0					4	28,6
	Перфорація жовчного міхура -місцевий перітоніт					3	30					3	21,4
	Механічна жовтяниця					2	20					2	14,3
	Механічна жовтяниця					3	30					4	28,6

Примітка. n – кількість хворих.

На 3 добу післяопераційного періоду відзначене вже його суттєве зменшення до рівня $12,3 \pm 1,1$ і ще більше він зменшувався по відношенню до початкового показника на 7 добу і складав $11,6 \pm 0,5$ ($p \leq 0,001$). У контрольній підгрупі хворих 2 вихідний рівень важкості був оцінений у 14,7

$\pm 3,4$ балів. Проте уже у перший день після операції він підвищувався і у середньому склав $18,1 \pm 3,1$ балів, на 3 добу після операції він набував вихідного рівня – $14,8 \pm 3,1$. На 7 добу післяопераційного періоду він залишався ще у середньому на рівні $15,9 \pm 3,1$. При цьому достовірна різниця між відповідними показниками у досліджуваних групах отримана лише на 7 добу післяопераційного періоду ($p \leq 0,05$).

Вихідні показники важкості стану в третій основній і третій контрольній підгрупах хворих статистично не відрізнялись. В основній групі цей показник склав $21,9 \pm 2,5$, у контрольній – $20,7 \pm 3,3$ ($p > 0,05$). На першу добу після операції в основній підгрупі хворих 3 цей показник дещо зменшувався відносно вихідного рівня і дорівнював $20,3 \pm 1,7$. У контрольній підгрупі 3 – він дещо підвищувався і складав $23,4 \pm 3,2$. Між цими показниками також не виявлено достовірної різниці ($p > 0,05$). На 3 добу післяопераційного періоду показник важкості стану у основній підгрупі 3 був вже $17,2 \pm 1,0$ і на 7 добу він ще дещо зменшувався ($14,0 \pm 1,2$) і вже був достовірно нижчим від вихідного показника ($p \leq 0,01$). Відповідні показники у контрольній підгрупі 3 були $20,0 \pm 3,4$ і $16,1 \pm 3,1$. Достовірної різниці показника на 7 добу післяопераційного періоду у цій групі по відношенню до вихідного рівня не відзначено. Треба зазначити, що достовірної різниці між відповідними показниками в обох групах також не відзначено, хоча більш позитивною динаміка його змін була в третій основній підгрупі хворих. Це можливо трактувати важкістю стану хворих при наявному біліарному сепсисі, яка зумовлена не тільки локальними проявами захворювання, а і системним ураженням організму.

У одного хворого основної підгрупи 1 і у одного хворого основної підгрупи 3 мало місце утворення підшкірної гематоми в місті пункції стегнової артерії.

З післяопераційних ускладнень відзначались нагноєння післяопераційної рани у двох (4 %) хворих контрольної підгрупи 1 і трьох (15 %) хворих із контрольної підгрупи 2. У всіх інших досліджуваних пацієнтів післяопераційні рани загоювались первинним натягом.

У контрольній підгрупі 3 після проведеного операційного втручання померло 3 (21,4%) хворих на фоні наростаючої серцево-судинної недостатності.

Щодо середнього терміну перебування досліджуваних хворих на стаціонарному лікуванні, то в основній підгрупі 1 він склав $5,8 \pm 0,8$ днів, в контрольній підгрупі 1 – $8,34 \pm 2,6$. Між цими термінами відзначена достовірна різниця ($p \leq 0,001$). У хворих основної підгрупи 2 середній термін перебування на стаціонарному ліжку склав $9,1 \pm 1,5$ днів, у контрольній підгрупі 2 він також був у середньому рівний $9,2 \pm 4,1$ і не відрізнявся від відповідного показника групи порівняння ($p > 0,05$). Середній термін перебування на ліжку у хворих основної підгрупи 3 склав $11,8 \pm 1,1$ днів, у хворих контрольної підгрупи 3 він дорівнював $14,1 \pm 3,6$ ($p > 0,05$).

Таким чином, проведений клінічний аналіз показав, що застосування регіонарної внутрішньоартеріальної антибіотикотерапії з використанням автологічних еритроцитарних тіней у

комплексному лікуванні гнійно-запальних ускладнень ЖКХ значно покращує перебіг післяопераційного періоду і попереджає розвиток гнійно-запальних післяопераційних ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та вирішення наукового завдання, яке полягає у покращенні результатів комплексного лікування гнійно-запальних ускладнень жовчнокам'яної хвороби шляхом розробки та клінічного впровадження методу регіонарної внутрішньоартеріальної антибіотикотерапії з використанням аутологічних еритроцитарних тіней.

1. Експериментальне дослідження показало, що регіонарне внутрішньоартеріальне введення барвника, включеного в аутологічні еритроцитарні тіні, призводить до його тривалого, протягом 40 хвилин, накопичення у вогнищі гнійно-запального процесу жовчовивідних шляхів із створенням значно вищої концентрації в стінці жовчного міхура і загальної жовчної протоки, відповідно $111,2 \pm 2,5$ мкг/г тканини і $90,5 \pm 2,3$ мкг/г тканини, в порівнянні з контрольними тваринами, яким барвник вводився без тіней еритроцитів, і у яких забарвлення повністю зникало через 15 хвилин і була значно меншою концентрація цієї речовини в стінці жовчного міхура і загальної жовчної протоки, відповідно $84,8 \pm 2,2$ мкг/г тканини і $77,6 \pm 2,5$ мкг/г тканини.

2. Утворена рентгенконтрастна пляма в стінці жовчного міхура і гепатодуоденальної зв'язки визначалась протягом 15 хвилин після внутрішньоартеріального введення контрастної речовини, включеної в аутологічні еритроцитарні тіні, в загальну печінкову артерію. У контрольній групі тварин аналогічне введення речовини без еритроцитарних тіней не створювало локального її накопичення, що підтверджує факт створення високої концентрації речовини в осередку гнійно-запального процесу після її регіонарного підведення в тінях еритроцитів.

3. Ефективна дія внутрішньоартеріального введення гепатотропного антибіотика цефоперазону, включеного в аутологічні еритроцитарні тіні-носії, при комплексному лікуванні гнійно-запальних ускладнень жовчнокам'яної хвороби пов'язана із високим накопиченням і створенням депо антибактеріального препарату в уражених тканинах позапечінкових жовчовивідних шляхів, що, в свою чергу, дозволяє зменшити добову дозу препарату у два рази.

4. Позитивна динаміка змін показників лейкоцитозу, лейкоцитарного індексу інтоксикації і гематологічного показника інтоксикації в основній групі хворих свідчить про більш ефективну дію регіонарної внутрішньоартеріальної антибіотикотерапії з використанням аутологічних еритроцитарних тіней під час комплексного лікування гнійно-запальних ускладнень жовчнокам'яної хвороби в порівнянні із загальноприйнятими методами.

5. Показник "фактор форми" нейтрофільних гранулоцитів відображає фазу розвитку гнійно-запального процесу у позапечінкових жовчовивідних шляхах. При флегмонозному холециститі він дорівнював $0,89 \pm 0,007$, при гангренозному холециститі – $0,85 \pm 0,006$ і при наявному гнійному

холангіті – $0,85 \pm 0,010$. Зв'язку з чим, цей показник може бути використаний як діагностично-прогностичний критерій і як показник для контролю перебігу післяопераційного періоду у хворих із зазначеною патологією.

6. Застосування регіонарної внутрішньоартеріальної антибіотикотерапії з використанням автологічних еритроцитарних тіней значно покращує перебіг післяопераційного періоду у хворих на гнійно-запальні ускладнення жовчокам'яної хвороби, попереджує гнійно-запальні післяопераційні ускладнення (відсутність ускладнень проти 4% у хворих підконтрольної групи на флегмонозний холецистит і 15% у хворих підконтрольної групи на гангренозний холецистит), суттєво скорочує термін перебування пацієнтів в стаціонарі ($5,8 \pm 0,8$ діб проти $8,34 \pm 2,6$ діб в контрольній групі).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При комплексному лікуванні гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби є доцільним застосування селективної регіонарної внутрішньо-артеріальної антибіотикотерапії з використанням автологічних еритроцитарних тіней-носіїв. Як антибактеріальний препарат при цьому можна застосувати цефалоспорин III покоління цефоперазон. При цьому в еритроцитарні тіні включають максимальну дозу зазначеного антибіотика.

Введення антибіотика, включеного в автологічні еритроцитарні тіні виконується через катетер загальної печінкової артерії (SUPER TORQUE типу COBRA), встановлений за способом Сельдингера з використанням спеціальної агіографічної установки. Введення антибактеріального препарату в автологічних еритроцитарних тінях виконують один раз на добу, на курс лікування – 3-5 введень в залежності від виду і ступеня розвитку гнійно-запального процесу в позапечінкових жовчовивідних шляхах.

Для адекватного контролю за перебігом післяопераційного періоду після виконання операційного втручання при зазначених патологічних станах необхідно застосовувати визначення показників ендогенної інтоксикації (ЛПІ, ГПІ) а також показника важкості стану за шкалою В.А.Сипливого. Для визначення цих показників додаткові матеріальні затрати не потрібні і оцінка їх може бути проведена в будь-якому стаціонарі хірургічного профілю. Для диференційної діагностики а також для контролю за перебігом післяопераційного періоду необхідно застосовувати визначення “фактору форми” нейтрофільних гранулоцитів, зміни якого досить чітко відображають ступінь розвитку деструктивного процесу в жовчовивідних шляхах.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Желіба М. Д. Застосування ультразвукового дослідження у діагностиці гострої запальної патології зовнішніх жовчовивідних шляхів та його значення для вибору лікувальної тактики / М.

Д. Желіба, О. П. Жученко, А. В. Верба // Хірургія України. – 2009. – № 4. – С. 51 - 54. (Здобувач зробив аналіз результатів клінічного дослідження, провів статистичну обробку матеріалу, сформулював висновки, підготував статтю до друку).

2. Лурін І. А. Порівняльна ефективність сучасних методів діагностики жовчокам'яної хвороби та її ускладнень / І. А. Лурін, М. Д. Желіба, В. П. Слободянюк, А. В. Верба, Д. А. Рагушин // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2009. – Vol. 13, № 4. – С. 40 - 42. (Здобувач зробив аналіз результатів клінічного дослідження, провів статистичну обробку матеріалу, сформулював висновки, підготував статтю до друку).

3. Бурковський М. І. Експериментальна модель гострих запальних захворювань жовчного міхура та позапечінкових жовчних протоків, як шлях до удосконалення їх лікування / М. І. Бурковський, А. В. Верба, В. І. Півторак, І. П. Марцинковський, В. І. Коваль, Р. М. Чернопищук, Д. А. Рагушин // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2010. – Vol. 14, № 1. – С. 35 – 37 (Здобувач є співавтором ідеї, ним особисто проведено дослідження, виконана обробка та аналіз його результатів).

4. Верба А. В. Комплексне лікування гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби із застосуванням розробленої методики регіонарної антибіотикотерапії / А. В. Верба // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2010. – Т. 14, № 1. – С. 77 – 80.

5. Висновок про видачу деклараційного патенту на корисну модель за результатами формальної експертизи № u 2010 01120, Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання гострого деструктивного холецистититу і гнійного холангіту / Бурковський М. І., Верба А. В., Півторак В. І., Марцинковський І. П., Коваль В. І., Чернопищук Р. М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – заявл. 03.02.2010 р. (Здобувач є співавтором ідеї, ним особисто проведено дослідження).

6. Висновок про видачу деклараційного патенту на корисну модель за результатами формальної експертизи № u 2010 03633, Україна, МПК А61К 31/00. Спосіб антибіотикотерапії гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби / Верба А. В., Бурковський М. І., Желіба М. Д., Гонтар В. В., Стащук Р. П.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – заявл. 29.03.2010 р. (Здобувач є співавтором ідеї, ним особисто проведено дослідження).

АНОТАЦІЯ

Верба А.В. Регіонарна антибіотикотерапія в комплексному лікуванні гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби. – Рукопис.

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

2010.

Метою дисертації є підвищення ефективності комплексного лікування гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби. Експериментально встановлено, що регіонарне внутрішньоартеріальне введення лікарської речовини, яка попередньо включалась в аутологічні еритроцитарні тіні, призводить до максимального накопичення останньої в стінці жовчного міхура та загальної жовчної протоки, уражених гнійно-запальним процесом. На основі експериментального дослідження розроблено новий спосіб регіонарної внутрішньоартеріальної антибіотикотерапії з використанням аутологічних еритроцитарних тіней при комплексному лікуванні гнійно-запальних ускладнень жовчокам'яної хвороби. Доведена клінічна ефективність запропонованого методу антибіотикотерапії при комплексному лікуванні хворих на флегмонозний калькульозний холецистит, гангренозний калькульозний холецистит та гострий гнійний холангіт.

Ключові слова: гнійно-запальні ускладнення жовчокам'яної хвороби, внутрішньоартеріальна антибіотикотерапія, аутологічні тіні еритроцитів.

АННОТАЦІЯ

Верба А.В. Региональная антибиотикотерапия в комплексном лечении гнойно-воспалительных осложнений желчекаменной болезни. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Винница, 2010.

Целью диссертационной работы является повышение эффективности комплексного лечения гнойно-воспалительных осложнений желчекаменной болезни за счет использования модифицированной внутриартериальной регионарной антибиотикотерапии. Экспериментально установлено, что регионарное внутриартериальное введение лекарственного вещества, включенного в аутологические эритроцитарные тени, приводит к его накоплению в стенках желчного пузыря и общего желчного протока, пораженных гнойно-воспалительным процессом. Так, концентрация метиленового синего в стенке желчного пузыря и общего желчного протока через 15 минут после введения соответственно составила $111,2 \pm 2,5$ мкг/г ткани и $90,5 \pm 2,3$ мкг/г ткани в сравнении с контрольными животными, которым краситель вводился без теней эритроцитов и у которых эта концентрация в стенке желчного пузыря и общего желчного протока составила $84,8 \pm 2,2$ мкг/г ткани и $77,6 \pm 2,5$ мкг/г ткани. Образованное рентгенконтрастное пятно в зоне воспаленного желчного пузыря и гепатодуоденальной связки определялось в течение 15 минут после внутриартериального введения контрастного вещества, включенного в аутологические эритроцитарные тени, в общую печеночную артерию. При этом у контрольных животных аналогичное введение контраста без эритроцитарных теней не приводило к его

локальному накоплению, что также подтвердило факт образования высокой концентрации вещества в очаге гнойно-воспалительного процесса после его регионарного подведения в тени эритроцитов. На основе экспериментального исследования разработан новый способ регионарной внутриартериальной антибиотикотерапии с использованием аутологических эритроцитарных теней при комплексном лечении гнойно-воспалительных осложнений желчекаменной болезни. Эффективность действия при таком введении гепатотропного антибиотика цефоперазона была связана с накоплением и образованием депо антибактериального препарата в пораженных тканях внепеченочных желчных протоков что, в свою очередь, позволило уменьшить суточную дозу препарата в два раза. В исследовании доказана клиническая эффективность предложенного метода антибактериальной терапии при комплексном лечении больных с флегмонозным и гангренозным калькулезным холециститом, с острым гнойным холангитом. Позитивная динамика изменений лейкоцитоза, лейкоцитарного индекса интоксикации и гематологического показателя интоксикации подтвердила эффективное действие регионарной внутриартериальной антибиотикотерапии с использованием аутологических эритроцитарных теней во время комплексного лечения указанной патологии в сравнении с общепринятыми способами антибиотикотерапии. В работе доказано диагностическое значение показателя “фактора формы” нейтрофильных гранулоцитов, значение которого отображает фазу развития гнойно-воспалительного процесса во внепеченочных желчных протоках. При флегмонозном холецистите его значение составило $0,89 \pm 0,007$, при гангренозном холецистите – $0,85 \pm 0,006$ и при гнойном холангите – $0,85 \pm 0,010$. При благоприятном течении послеоперационного периода его значения увеличивались, что может быть использовано с целью контроля течения патологии после операции и диагностики возможных послеоперационных осложнений. Разработанный метод антибиотикотерапии при комплексном лечении гнойно-воспалительных осложнений желчекаменной болезни значительно улучшает течение послеоперационного периода, предупреждает развитие гнойно-воспалительных послеоперационных осложнений и существенно сокращает время пребывания пациентов на стационарном лечении ($5,8 \pm 0,8$ суток против $8,34 \pm 2,6$ суток в контрольной группе больных).

Ключевые слова: гнойно-воспалительное осложнение желчекаменной болезни, внутриартериальная антибиотикотерапия, аутологические тени эритроцитов.

SUMMARY

Verba A.V. Regional antibiotic therapy in complex therapy of purulent-inflammatory complications of gall-stone disease. – The manuscript.

Thesis for degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.03 – Surgery. – Vinnitsa state Pirogov National Medical University, Vinnitsa, 2010.

The aim of the thesis is improvement of the efficiency of complex treatment of purulent-inflammatory complications of gall-stone disease. Experimentally that the introduction of regional intra-arterial substance, which previously was included in autologic erythrocytic shadows, leading to maximal accumulation of the latter in the walls of cholecyst and common bile duct affected by purulent inflammation. Based on the pilot study a new method of regional intra-arterial antibiotic using autologic erythrocyte shadows in complex treatment of purulent-inflammatory complications of gall-stone disease was developed. The clinical effectiveness of the proposed method of the antibiotic treatment of patients with phlegmonic calculous cholecystitis, gangrenous calculous cholecystitis and acute purulent cholangitis was proved.

Key words: purulent-inflammatory complications gall-stone disease, intra-arterial antibiotic therapy, autologic shadow of erythrocytes.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГПІ	– гематологічний показник інтоксикації
ЖКХ	– жовчокам'яна хвороба
ЛПІ	– лейкоцитарний індекс інтоксикації
Фактор ФНГ	– фактор форми нейтрофільних гранулоцитів