

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ

Горенштейн Михайло Львович

УДК 616.381-02-07-08-89.5-031-81

МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ І МОЖЛИВОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ
БІОЛОГІЧНОЇ ЦІЛІСНОСТІ ОРГАНІЗМУ ПРИ
АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОМУ ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ТА ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ
ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ
(клініко-експериментальне дослідження)

14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Дніпропетровськ – 2005

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Запорізькій медичній академії післядипломної освіти МОЗ України.

Науковий консультант:

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Шифрін Григорій Аркадійович**, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор курсу анестезіології та реаніматології кафедри загальної хірургії.

Офіційні опоненти:

Заслужений діяч науки і техніки України, головний анестезіолог МОЗ України, доктор медичних наук, професор **Глумчер Фелікс Семенович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії;

доктор медичних наук, професор **Мальцева Людмила Олексіївна**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії;

доктор медичних наук, професор **Шано Валентина Петрівна**, Донецький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО.

Провідна установа: Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України.

Захист відбудеться 23.09.2005 р. о 13-30_ год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 08.601.01 у Дніпропетровській державній медичній академії (49027, м. Дніпропетровськ, Жовтнева площа, 4, ауд. № 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Дніпропетровської державної медичної академії (вул. Дзержинського, 9).

Автореферат розісланий 20.08. 2005 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради, доктор медичних наук

Кобеляцький Ю.Ю.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність роботи. Розповсюджений гнійний перитоніт (РГП), як ускладнення гострої хірургічної патології органів черевної порожнини, залишається основною причиною летальності при цих захворюваннях (Шалімов О.О., 1998; Саєнко В.Ф., 1999; Marshall J.C., 2004; Guy R.J., 2004). Він являє собою генералізовану запальну реакцію у відповідь на розвиток первинно деструктивного процесу з масивною полімікробною аеробно-анаеробною контамінацією черевної порожнини. Ведуча роль у розвитку сепсису і критичного стану при перитоніті належить ендогенній інтоксикації в сполученні зі змішаною гіпоксією, що призводить до дисфункції життєво важливих органів і поліорганної недостатності (Forst H., 1997; Усенко Л.В., Мальцева Л.А., 2000). Транслокація кишкової флори і поліорганна недостатність при перитоніті прямо залежать від ступеня абдомінальної ішемії (Зайцев В.Т. і ін., 1999; Криворучко І.А. і ін., 2000; Marshall J.C. et al., 1993; Navia M.J., 2004). В результаті полегшується генералізація інфекції, що призводить до розвитку абдомінального сепсису (АС) і токсико-септичного шоку (Десятерик В.И., 2003; Florense C., 2000). Відсутність прийнятного рішення проблеми РГП і АС наочно демонструє стабільно висока летальність. Згідно з узагальненими даними 17 хірургічних клінік, наведеними в огляді літератури Беляевой О.А. (2002), летальність в реактивній стадії перитоніту більше 9%, у токсичній стадії – 27% і більше, в термінальній стадії – перевищує 64%, а загальна летальність складає 23%.

На думку ряду авторів, перитоніт варто розглядати як загальнобіологічну реакцію на стрес, викликаний ендогенною полімікробною контамінацією (Кригер А.Г. и др., 2002; Fry D.E., 1995). При цьому реактивну стадію перитоніту розцінюють як перитонеальний сепсис, токсичну стадію – як тяжкий сепсис, а термінальну стадію – як септичний шок (Аверьянов Ю.А. и др., 1994; Sagar P.M., 1992; Perren J., 1995). Результат лікування тяжкого сепсису та септичного шоку залежить від усунення порушень кисневого статусу за рахунок стабілізації центральної гемодинаміки, відновлення мікроциркуляції, газообміну, гемореології та енергетичного обміну (Гнатів В.В., 2002; Глумчер Ф.С., 2004; Mizock B.A., 2000; Shoemaker W.C., 1998).

Дисгідрія і транслокація кишкової флори (ТКФ) відіграють важливу роль у патогенезі перитоніту. Однак роль порушень структурного стану води в механізмах розвитку дисгідрії не вивчена, а вплив засобів для наркозу та інфузійної терапії на інтенсивність ТКФ не встановлено. Дисгідрія призводить до порушення форми клітин, збереження якої є найважливішою умовою їхньої життєздатності. Тому на гідро-йонно-осмотичну роботу, спрямовану на збереження і відновлення своєї форми, клітини витрачають 70 – 85% усієї виробленої ними енергії (Альбертс Б. и др., 1994). Зазначені обставини послужили причиною вивчення в експерименті механізмів розвитку дисгідрії і ТКФ при РГП.

В даний час лікування АС проводиться в основному в двох стратегічних напрямках: етіотропному (хірургічна санація, антибактеріальна терапія) і посиндромному. Однак, синдромний підхід до інтенсивної терапії сепсису не задовольняє клініцистів і все частіше критикується (Зильбер А.П., 1995 – 2003; Шано В.П., Черній В.І., 2001; Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., 2004; Ребёнок Ж.А., 2002 – 2004; Nasraway S.A., 1999; Gamaguchi T., 2000). Патогенетична терапія залишається розробленою недостатньо. Прикладом цього може служити неефективність застосування цілого ряду антицитокінових препаратів, застосування яких обґрунтовувалося концепцією SIRS. Удосконалення патогенетичної терапії РГП може ґрунтуватись тільки на поглибленні знань про патогенез сепсису, який неминуче розвивається при РГП. Ключовою проблемою сепсису, на думку ведучих сепсисологів з часів Г. Шотмюллера і І.В. Давидовського, є біологічні реакції макроорганізму на впровадження інфекційного агента. На практичну значимість поглибленого вивчення біологічних реакцій на інфекцію зазначено в рішеннях Міжнародної Конференції Визначень Сепсису 2001 року (Levy M.M. et al., 2003), де прямо говориться, що діагностичні критерії, прийняті в 1992 році, є надмірно чуттєвими, але неспецифічними і не дозволяють точно визначати стадію чи прогноз реакції організму на інфекцію.

Сучасний стан проблеми характеризується накопиченням великого обсягу наукових знань і практичного досвіду, що дозволяє сподіватися на перехід “кількості в якість” при лікуванні хворих з перитонітом і виправдовує кожен крок у цьому напрямку. Якість хірургічної санації є визначальним, але не єдиним чинником у лікуванні перитоніту. Поліпшення результатів лікування РГП потребує також удосконалення анестезіолого-реанімаційної допомоги. З практичної точки зору це тим більше важливо, тому що навіть у найсучасніших керівництвах з анестезіології, у яких представлено глибокий аналіз проблеми перитоніту (Черний В.І., Новикова Р.І., 2004; Эйткенхед А.Р., Смит Г., 1999), рекомендації з АЗ і ІТ дані в загальному вигляді, без чіткої диференціації, яка б відповідала реакціям організму, тяжкості стану хворих, стадіям септичного процесу і РГП.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема роботи пов’язана з комплексними темами науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Запорізької медичної академії післядипломної освіти “Розробка стандартів анестезіологічного забезпечення черевних операцій”, шифр роботи ВН.Р.02.16.46б-98, № держреєстрації 0198U002275; та “Розробка концепції інтегративної анестезіології”, шифр роботи ВН.Р.02.16.02-03, № держреєстрації 0103U001228.

Мета дослідження. Покращення результатів лікування розповсюдженого гнійного перитоніту шляхом пошуку нових методологічних підходів до підвищення

адекватності анестезіологічного забезпечення і ефективності інтенсивної терапії на основі поглибленого вивчення загальнобіологічних реакцій організму.

Завдання, котрі необхідно було вирішити для досягнення поставленої мети:

1. Вивчити зміни структурного стану води при експериментальному перитоніті і визначити вплив фармакокорекції на структуру води в тканинах організму.
2. Оцінити вплив оксибутірату Na з каліпсоллом, перфторану і ХАЕС-стерилу на транслокацію кишечної флори при експериментальному перитоніті.
3. Вивчити в клініці біологічні реакції організму на інфекцію при РГП у реактивній, токсичній і термінальній стадіях.
4. Розробити технології передопераційної підготовки у реактивній, токсичній і термінальній стадіях РГП.
5. Розробити технологію анестезіологічного забезпечення при РГП в реактивній стадії, відповідно до виявлених порушень біологічної цілісності організму (БЦО).
6. Розробити технологію анестезіологічного забезпечення при РГП в токсичній стадії, відповідно до виявлених порушень БЦО.
7. Розробити технологію анестезіологічного забезпечення при РГП в термінальній стадії, відповідно до виявлених порушень БЦО.
8. Розробити концепцію відновлення БЦО при РГП.
9. Розробити технологію відновлення БЦО в післяопераційному періоді у хворих з реактивною стадією РГП.
10. Розробити технологію відновлення БЦО в післяопераційному періоді у хворих з токсичною стадією РГП.
11. Розробити технологію відновлення БЦО в післяопераційному періоді у хворих з термінальною стадією РГП.

Об'єкт дослідження: піддослідні щури лінії Вістар з моделлю розповсюдженого гнійного перитоніту; хворі з розповсюдженим гнійним перитонітом.

Предмет дослідження: структурний стан води тканин в органах піддослідних тварин у реактивній і термінальній стадіях РГП; гемодинаміка, кисневий режим, метаболізм і біологічна цілісність організму; біологічні реакції організму на різних стадіях РГП.

Методи дослідження: комплекс загальноклінічних і біохімічних методів, визначення кислотно-лужної рівноваги, газів крові, кисневого режиму і “глибокої картини” кисневого статусу, доплерографія, тетраполярна реоплетизмографія, імпедансометрія, статусметрія, модель експериментального перитоніту, кріоскопічний ділятометричний метод визначення структурного стану води, статистичні методи.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначено характер змін структурного стану води в тканинах всіх органів при експериментальному перитоніті. Встановлено, що реактивна стадія РГП характеризується ростом вмісту

вільної фракції і зменшенням зв'язаної води в усіх досліджених в експерименті органах. У термінальній стадії РГП відбуваються протилежні зрушення: зменшення вільної і значне зростання вмісту зв'язаної фракції води, що знижує енергопродукцію і порушує процеси самовідновлення. Встановлені факти важливі для розуміння як патогенезу ПОН, так і механізмів розвитку гіпоергозу, що підвищує стійкість до гіпоксії в термінальній стадії РГП. Вони доповнюють уявлення про ефективність гемоперфузійних методів, які протезують обмін води в організмі. Показано, що реструктуризація порушень стану води в тканинах відбувається під впливом спрямованої фармакокорекції, для чого в клінічній практиці доцільно використовувати кордарон в сполученні з допаміном.

Показано, що застосування у процесі розвитку термінальної стадії експериментального перитоніту оксибутирату Na з каліпсолем та перфторану, підвищує транслокацію кишечної флори (ТКФ) в брижові лімфовузли і печінку у 10 і більше разів, а ХАЕС-стерил не змінює ТКФ.

Вперше, на основі статусметрії і принципів інтегративної медицини, вивчено та охарактеризовано біологічні реакції організму у хворих при РГП. Встановлено послідовність восьми фаз їхнього розвитку в процесі лікування. У реактивну стадію РГП при ССЗВ відновлення БЦО проходить через 4 фази, при розвитку АС в реактивній стадії РГП – через 5 фаз, у токсичній стадії РГП таких фаз 6, а у термінальній стадії РГП з ПОН і септичним шоком – 8 фаз. Визначено тривалість фаз відновлення БЦО. Встановлено, що відновлення БЦО на різних стадіях РГП відрізняється не тільки кількістю фаз, але й тривалістю однієї і тієї ж фази, що залежить від тяжкості АС і РГП. Вперше охарактеризовано взаємозв'язок порушень БЦО і патогенезу перитоніту, запропоновано нову модель саногенезу. На підставі отриманих даних про біологічні реакції організму розроблено нову концепцію відновлення БЦО при анестезіологічному забезпеченні та інтенсивній терапії хворих на РГП.

Практичне значення одержаних результатів. На засадах нової концепції, відповідно стадіям РГП, тяжкості септичного процесу і встановленим видам порушень БЦО, розроблено систему анестезіолого-реанімаційної допомоги, яка включає 4 варіанти технологій передопераційної підготовки, анестезіологічного забезпечення і післяопераційної інтенсивної терапії. Технології передопераційної підготовки дозволяють скоротити її тривалість до 1 години і прискорити виконання хірургічної санації гнійного вогнища. Технології анестезіологічного забезпечення, завдяки диференційованому використанню антиноцицептивних препаратів і засобів нейровегетативного захисту, усувають гіпометаболічну дію наркозу, попереджають стрес-ушкоджуючі реакції на операційну травму і оптимізують період післянаркозного відновлення. Програми післяопераційної інтенсивної терапії також застосовуються диференційовано: статусстабілізація – у хворих з дисфункцією БЦО в реактивній стадії РГП при ССЗВ; енергоресуситація – при розвитку початкової недостатності БЦО і абдомінального сепсису в реактивній стадії РГП; статускорекція – у токсичній стадії РГП при тяжкому сепсисі і вираженій недостатності БЦО;

статуспротезування – при ПОН і септичному шоці у хворих з неспроможністю БЦО в термінальній стадії РГП.

Розроблена система дозволяє уникнути летальності в реактивній стадії РГП, зменшити її вдвічі у токсичній стадії та на 21,2% у термінальній стадії РГП.

Впровадження результатів дослідження в практику. Розроблені фазово-орієнтовані технології передопераційної підготовки, анестезіологічного забезпечення й інтенсивної терапії використовуються у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні; клінічної лікарні швидкої допомоги № 5, клінічних лікарень № 9 і № 3 м. Запорожжя; міських лікарень Бердянська, Токмака, Мелітополя; ряду ЦРЛ Запорізької області; лікувальних установах Херсонської, Дніпропетровської та Донецької областей.

Матеріал дисертації використовується в лекціях і на практичних заняттях при підготовці лікарів-анестезіологів, інтернів і студентів на кафедрі анестезіології та інтенсивної терапії Запорізької медичної академії післядипломної освіти і курсі анестезіології-реаніматології Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Ідея роботи й основні напрямки її реалізації були сформульовані разом з науковим консультантом, заслуженим діячем науки України, професором Шифріним Г.А., з яким обговорювалися отримані результати й остаточний варіант дисертації. Практична частина експериментальних досліджень виконана автором разом зі співробітниками кафедри (особистий внесок – 70%), практична частина клінічних досліджень виконана автором на 75%. Статистична обробка й аналіз результатів клінічних і експериментальних досліджень проведені автором самостійно. Самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, оброблені літературні джерела, сформовані комп'ютерні бази даних. Автором особисто написаний текст дисертації, розроблено концепцію відновлення біологічної цілісності організму (БЦО), системи анестезіолого-реанімаційної допомоги відповідно до порушень БЦО по стадіям перитоніту (передопераційна підготовка, анестезіологічне забезпечення та післяопераційна інтенсивна терапія), сформульовані наукова новизна, практичне значення роботи і висновки, розроблені практичні рекомендації, що є наслідком проведених досліджень. В опублікованих у співавторстві наукових статтях особистий внесок здобувача складає не менш 75%.

Апробація результатів роботи. Основні положення дисертаційної роботи представлені на III Національному конгресі анестезіологів України (Одеса, червень 2000 р.); IV Національному конгресі анестезіологів України (Донецьк, вересень 2004 р.); науково-практичних конференціях Асоціації анестезіологів України (Ялта, вересень 2001 р.; Ужгород, вересень 2002 р.; Ялта, жовтень 2003 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти хірургічного сепсису” (Запоріжжя, жовтень 2003 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Актуальні проблеми клінічної медицини” (Сімферополь, травень 2004 р.); Всеукраїнській конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”, присвяченої 150-річчю з дня народження академіка І.Я. Горбачевського (Тернопіль, червень 2004 р.); Всеукраїнській міждисциплінарній

конференції “Актуальні аспекти проблеми ожиріння” (Запоріжжя, вересень 2004 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми трансфузіології” (Харків, червень 2004 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Інтенсивна терапія в клініці інфекційних хвороб” (Запоріжжя, травень 2005 р.); міжобласній науково-практичній конференції “Інтегративна медицина і охорона здоров'я” (Запоріжжя, вересень 2002 р.); обласній науково-практичній конференції “Первинна і вторинна профілактика передчасної смертності” (Запоріжжя, листопад 2002 р.); Всеросійській науково-практичній конференції “Актуальные вопросы современной клинической медицины”, (Белгород, ноябрь 2004 г.); міжобласному семінарі “Інтегративна анестезіологія та інтенсивна терапія” (Бердянськ, серпень 2003 р.); підсумкових науково-практичних конференціях Запорізького державного інституту удосконалення лікарів (2000, 2001, 2002, 2003) і Запорізької медичної академії післядипломної освіти (2004); засіданнях Асоціації лікарів-інтенсivistів і анестезіологів Запорізької області (2000, 2001, 2002, 2003, 2004).

Публікації. По темі дисертації опубліковано 33 друковані праці, з них 1 монографія (у співавторстві з проф. Шифріним Г.А.), 20 статей у фахових виданнях ВАК України (з них 16 – без співавторів), отримано 2 патенти.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено на 329 сторінках машинописного тексту. Вона складається із вступу; огляду літератури; матеріалу і методів дослідження; клінічної характеристики хворих; 6 розділів власних досліджень; узагальнення; висновків; практичних рекомендацій; переліку використаної літератури з 339 джерел, з них 157 – латиницею. Робота ілюстрована 71 таблицею і 11 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Для вирішення поставлених завдань робота проводилась в декількох напрямках. В експерименті на 84 щурах досліджено роль порушень структурного стану води в механізмах розвитку дисгідрії та можливості фармакокорекції цих порушень, а також вплив деяких засобів для наркозу та інфузійної терапії на транслокацію кишечної флори. В клініці вивчено біологічні реакції організму при обстеженні і лікуванні 129 хворих із РГП, розроблено концепцію відновлення БЦО, систему та технології передопераційної підготовки, анестезіологічного забезпечення та післяопераційної інтенсивної терапії відповідно до стадій РГП та тяжкості септичного процесу.

Експериментальна частина роботи. Експериментальні дослідження проводили на базі віварію Запорізької медичної академії післядипломної освіти. Під час роботи дотримувались етичних принципів експериментальних досліджень.

Об'єктом дослідження були 84 піддослідних щури з моделлю розповсюдженого гнійного перитоніту у реактивній або термінальній стадії згідно методики Ф.Ф. Усикова (1984). Для рішення поставлених задач тварини були розділені на 13 груп. На тваринах 1 – 9 груп вивчали зміни структурного стану води при перитоніті і вплив деяких фармакологічних засобів на ці зміни. На тваринах груп

10 – 13 вивчали транслокацію кишкової флори (ТКФ) у термінальній стадії перитоніту і вплив деяких препаратів на ці процеси. В експерименті були вивчені зміни структурного стану води в тканинах мозку, серця, легень, печінки, нирок, селезінки і тонкої кишки в реактивній і термінальній стадіях РГП. Визначено можливість фармакокорекції цих змін налоксоном, допаміном, кордароном і їхніми сполученнями. Для визначення вмісту загальної, вільної і зв'язаної води при експериментальному перитоніті використовували методику Р.А. Саханової (1974). Також в експерименті вивчена транслокація кишкової флори (ТКФ) при перитоніті в термінальній стадії і вплив оксипутирату Na з каліпсоном, перфторану і ХАЕС-стерилу на інтенсивність транслокації. Інтенсивність ТКФ оцінювали кількісно, методом секторних посівів (Кузин М.И., 1980), визначаючи бакзабрудненість брижових лімфовузлів і печінки.

Оскільки дисгідрія є невід'ємним чинником РГП, вивчення механізмів її розвитку важливе для розуміння патогенезу РГП. Встановлено, що реактивна стадія РГП характеризується ростом вмісту вільної води і зменшенням зв'язаної її фракції у всіх досліджених в експерименті органах, що полегшує енергопродукцію в клітинах. У термінальній стадії РГП відбуваються протилежні зміни: зменшення вільної фракції води і значне зростання (на 39 – 47% в різних органах) вмісту зв'язаної води, що змінює обсяг і форму клітин, знижує їх енергопродукцію і порушує процеси самовідновлення. На рис. 1 представлені зміни структурного стану води в тканинах усіх вивчених в експерименті органів у реактивній і термінальній стадіях перитоніту в порівнянні зі здоровими тваринами.

Рис. 1. Вміст зв'язаної води в тканинах при експериментальному РГП

Встановлені зміни структурного стану води пояснюють високу частоту РДС, токсичної енцефалопатії і синдрому малого серцевого викиду в термінальній стадії РГП. Отримані дані поглиблюють знання про патогенез ПОН і механізми розвитку гіпоергозу, який підвищує стійкість до гіпоксії в термінальній стадії РГП. Вони вказують на важливість пошуку засобів для реструктуризації води тканин і доповнюють уявлення про ефективність гемоперфузійних методів, що протезують обмін води в організмі.

Експериментальна терапія термінальної стадії РГП (рис. 2) налоксоном, допаміном, кордароном і їхніми сполученнями показала, що ці засоби викликали

реструктуризацію води в тканинах усіх досліджуваних органів. Найбільш привабливим для клінічного застосування виявилось сполучення кордарону з допаміном, що сприяло реструктуризації води і зменшенню вмісту зв'язаної її фракції на 29 – 41% в усіх органах.

Рис. 2. Вплив допаміну з кордароном на реструктуризацію води в термінальній стадії РГП

При вивченні в експерименті ТКФ встановлено (рис. 3), що застосування оксибутирату Na з каліпсолем, перфторану і ХАЕС-стерилу в процесі розвитку термінальної стадії РГП до санації черевної порожнини не дає позитивного ефекту. Препарати вводили двічі на добу протягом 3-х діб. Виявилось, що ХАЕС-стерил не впливав на ТКФ, а інші засоби підвищували бакзабрудненість лімфовузлів і печінки в 10 і більше разів.

Рис. 3. ТКФ в термінальній стадії експериментального РГП

Отже, застосування усіх випробуваних в експерименті засобів може давати позитивний ефект тільки при адекватній хірургічній санації черевної порожнини.

Клінічна частина роботи виконана при лікуванні й обстеженні 129 хворих (табл. 1) із РГП на етапах передопераційної підготовки, анестезіологічного забезпечення і післяопераційної інтенсивної терапії. Вік хворих коливався від 17 до 73 років. Враховувалися клінічна картина захворювання, лейкоцитоз ($10^9 \cdot \text{л}^{-1}$), лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ, умов. од.), температурна реакція ($^{\circ}\text{C}$).

Характеристика клінічних груп

Групи	1	2	3	4	Всього
Критерії					
Кількість хворих	42	23	45	19	129
Вік:					
молодий	22	11	21	5	59
середній	16	9	18	11	54
літній	4	3	6	3	16
Стать:					
Ч	24	12	24	11	71
Ж	18	11	21	8	58
Чинники перитоніту:					
апендицит	11	7	12	6	36
холецистит	9	4	8	3	24
ГКН*	9	4	9	6	28
перфоративна виразка	6	5	11	3	25
післяопераційний	7	3	5	1	16
Померло (летальність, %)	-	-	4 (8,9%)	6 (31,6%)	10 (7,8%)

* ГКН – гостра кишечна непрохідність.

Таким чином, загальна летальність в наших дослідницьких групах склала 7,8%. Це на 11,4% менше, ніж у хворих, котрі лікувались в хірургічній клініці Запорізької обласної клінічної лікарні до початку досліджень. Летальність в реактивній стадії РГП складала 6,8%, в токсичній – 19,2%, в термінальній – 52,8%. Згідно узагальненим даним 17 хірургічних клінік (Беляєва О.А., 2002) летальність в реактивній стадії перитоніту більше 9%, в токсичній – 27% і більше, в термінальній стадії перевищує 64%, а загальна летальність складає 23%.

Згідно до основних критеріїв, наведених у табл. 2, хворих було розподілено на 4 групи.

Таблиця 2

Клінічні критерії розподілу на групи

<u>1 група:</u> хворі в реактивній стадії РГП з SIRS-3, у яких мала місце ентєральна недостатність, порушення систем життєзабезпечення носили компенсований характер.
<u>2 група:</u> хворі з реактивною стадією РГП і сепсисом, розвиток якого виявлявся насамперед легеневою дисфункцією внаслідок РДС, котрий варто вважати ведучим клінічним критерієм при постановці діагнозу “абдомінальний сепсис” у хворих із РГП.
<u>3 група:</u> хворі з токсичною стадією РГП, у яких розвивалася мультиорганна дисфункція, що клінічно проявлялося тяжким плином септичного процесу за критеріями Консенсусу ACCP/SCCM – 1991 року.
<u>4 група:</u> хворі з термінальною стадією РГП та ПОН, що завершувалася клінікою септичного шоку.

Надалі, при одержанні додаткових даних, критерії розподілу доповнювалися визначенням Мангеймського індексу перитоніту (МІП), оцінкою тяжкості стану по шкалі APACHE-II, оцінкою мультиорганної дисфункції по шкалі SOFA (Федоров

В.Д. та ін., 2000; Гельфанд Е.Б. та ін., 2000; Vincent J-L., 1997) і визначенням, за допомогою статусметрії (Денисенко А.І., Шифрін Г.А., 2001), клінічного індексу тяжкості статусу (КІТС). Додаткові критерії наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Додаткові критерії розподілу клінічних груп

Групи	РГП реакт. ст., SIRS-3	РГП реакт. ст., сепсис	РГП токсич. ст., тяжкий сепсис	РГП термін. ст., септич. шок, ПОН
Бали				
МІП	12±0,5	19±0,6	27±0,4	33±0,6
APACHE-II	8,9±1,1	15,4±1,2	19,2±1,2	25,6±1,9
SOFA	3,1±0,4	5,9±0,5	7,1±0,6	8,8±0,6
КІТС, %	25±1	46±1	56±2	68±2

Стан гемодинаміки, кисневого режиму і метаболізму вивчали загальноприйнятими методами (Альєс В.Ф. и др., 1998; Киричков Ю.Ю. и др., 1999). Показники центральної гемодинаміки визначали методами доплерографії на апараті Ultrasound scanner, модель 628 (Харків) чи тетраполярної грудної реоплетизмографії за допомогою реоплетизмографу “РПГ-202”. Для моніторингу використовували апарати фірми “Datex” (Фінляндія). Вимірювали ЦВТ апаратом Вальдмана, ОЦК визначали методом розведення синього Евансу Т-1824, для динамічного контролю ОЦК використовували імпедансометричний метод (Шифрін Г.А., Кейс А.В., 1979). Параметри кислотно-лужної рівноваги і газів крові вимірювали мікроелектродним методом на апараті “ABL-505” (“Radiometer”, Данія), визначали основні показники кисневого режиму і метаболізму, системний транспорт і споживання кисню (STO_2 , PO_2 , $ml \cdot hv^{-1} \cdot m^{-2}$). Оскільки біологічний час в організмі вимірюється не астрономічним часом, а тривалістю серцевого циклу (Комаров Ф.И., 1989), розраховували кисневий пульс доставки (КПд) і споживання (КПп) кисню за формулами: $КПд = STO_2 \cdot ПТ / ЧСС$, $КПп = PO_2 \cdot ПТ / ЧСС$, $ml / скор.$ За допомогою програми O. Siggaard-Andersen (1990) одержували “поглиблену картину кисневого статусу” і такі показники, як P_x , мм рт. ст. і S_x , мл/л, що відображають небезпеку розвитку венозної гіпоксемії і гіпоксичної венозної вазоконстрикції та умови, необхідні для її виключення, а також Q_x (відн. од.), що показує ступінь невідповідності системи кровообігу потребам організму. Осмолярність плазми визначали кріоскопічним методом на мікроосмометрі “ОМКА-Ц-01”. Концентрацію гемоглобіну, білка, електrolітів, надлишок лактату визначали уніфікованими методиками (Меньшиков В.В., 1987).

Усі досліджувані показники порівнювали з належними величинами, розрахованими для умов основного обміну з урахуванням статі, віку, ваги і росту кожного пацієнта. Таке порівняння, проведене на всіх етапах лікування, дозволило адекватно оцінювати енергетичну забезпеченість і адаптивні можливості організму.

Біологічні реакції організму при РГП аналізували з позицій концепції проф. Г.А. Шифріна (1999) про біологічну цілісність організму (БЦО). Концепція ґрунтується на тому, що всі процеси життєдіяльності є енергоємними, тому БЦО зберігається тільки за умови достатньої їхньої енергозабезпеченості. Енергетичний статус та

вироблення енергії маркірується по споживанню кисню і вимагає відповідної величини доставки O_2 . Отже, біологічна стабільність організму визначається його потребою в кисні і залежить від можливостей систем життєзабезпечення задовольнити цю потребу. Види станів БЦО і клінічного статусу визначені за допомогою статусметрії (Динисенко А.І., Шифрін Г.А., 2001), по якій оцінювали порушення вироблення енергії (К), доставки кисню в організмі (У) і клінічний індекс тяжкості статусу (КІТС). К і У, визначені за допомогою статусметрії, показують у відсотках ступінь зниження споживання і доставки кисню щодо величин (Shoemaker W.C. et al., 1992-1998), які забезпечують збереження БЦО. КІТС являє собою усереднене значення К і У, узагальнюючи порушення БЦО, що дозволяє визначити дисфункцію, недостатність чи неспроможність цілісного організму.

Статистична обробка результатів дослідження проведена на персональному комп'ютері за допомогою пакета Statistica for Windows, з використанням параметрів варіаційної статистики, критеріїв Стюдента і Вілкоксона, методів кореляційного і регресійного аналізів.

Вивчення біологічних реакцій організму. В результаті клінічних досліджень встановлено, що біологічні реакції при РГП проходять певні фази. Залежно від стадії РГП і тяжкості АС, кількість цих фаз коливається від 4 до 8, як показано в табл. 4. Відновлення біостабільності і БЦО на різних стадіях РГП відрізняється не тільки кількістю фаз, але і тривалістю однієї і тієї ж фази при різній тяжкості РГП і АС. Саме 8 фаз змін БЦО відбувається при успішному лікуванні найважчої групи хворих, у яких термінальна стадія РГП супроводжувалася ПОН і септичним шоком. При успішній боротьбі з біонестабільністю, за рахунок протезування кровообігу і вентиляції, вдається перевести фазу **рефрактерної неспроможності** БЦО у фазу **резистентної недостатності**, при якій енергетичний статус залишається термінальним, але завдяки протишоковій терапії КІТС зменшується на 6%. Подальша динаміка БЦО характеризується фазою **торпідної недостатності**, що визначається ефективністю статуспротезування. Ця фаза мала місце у вихідному стані хворих з токсичною стадією РГП і тяжким сепсисом і відрізнялася від 2-х попередніх фаз початком відновлення використання O_2 і підвищенням вироблення вільної енергії масою клітин організму, що виявлялося зменшенням К у середньому на 17%, а КІТС – на 12%. Фаза **оборотної недостатності** порушень БЦО відзначалася у вихідному стані хворих з реактивною стадією РГП і сепсисом. Ця фаза відрізняється більш високим рівнем STO_2 , внаслідок чого КІТС зменшується на 11%. Фаза **гіпобіотичної нестійкості** відрізняється такою дисфункцією БЦО, при якій енергетичний статус (К) і забезпечення організму киснем (У) порушені майже однаково. У фазу **катаболічної нестійкості** десинхронізація механізмів, що визначають біостабільність при РГП, зумовлена стимуляцією катаболічних процесів. Катаболізм припинявся у фазі **енергодинамічної нестабільності**, котра починалась за умови зменшення енергопотребности до рівня реального PO_2 .

Статусметрична оцінка біологічних реакцій при РГП

Статусметрія Фази	У, %	К, %	КІТС, %	Тривалість по групам, години			
				1	2	3	4
Рефрактерної неспроможності	64±2	71±2	68±2				2
Резистентної недостатності	57±2	67±2	62±2				4
Торпідної недостатності	58±2	54±2	56±2			5	14
Оборотної недостатності	47±2	43±1	45±2		7	2	68
Гіпобіотичної нестійкості	37±1	32±1	35±1	5	4	32	84
Катаболічної нестійкості	24±1	12±1	18±1	2	28	12	36
Енергодинамічної нестабільності	15±1	3±0,1	9±1	20	24	72	60
Залишкового енергодефіциту	12±1	1±0,1	7±1	84	36	108	108

Зниження тканевого кровотока, що зберігається в різному ступені своєї виразності при лікуванні РГП, відповідальне за існування останньої фази простору порушень БЦО – **залишкового енергодефіциту**. Після його ліквідації настає **надійна стійкість** БЦО.

Таким чином, завдяки проведеним дослідженням удалося встановити, що при РГП простір порушень БЦО включає певні фази, кількість яких зумовлена стадією септичного процесу. Так, у реактивну стадію РГП при ССЗВ в хворих з'являється дисфункція БЦО, а відновлення біостабільності організму проходить через 4 фази, починаючи з гіпобіотичної нестійкості. Коли виникає сепсис у реактивній стадії РГП, з'являється початкова недостатність БЦО і відновлення біостабільності проходить через 5 фаз, починаючи з оборотної недостатності. При розвитку тяжкого АС у токсичній стадії РГП, має місце виражена недостатність БЦО і процес відновлення біостабільності займає 6 фаз, починаючи з торпідної недостатності. В термінальній стадії РГП при ПОН і септичному шоці розвивається неспроможність БЦО. Тому встановленим шести фазам передують ще 2: рефрактерної неспроможності і резистентної недостатності (разом – 8 фаз). Встановлений фазовий простір біологічних реакцій являє собою модель саногенезу в процесі відновлення біостабільності організму хворих із РГП. Вона слугувала базою для розробки технологій АЗ і ІТ, що відповідають фазам біологічних реакцій організму. Визначення при РГП фазових станів БЦО дозволяє реально здійснити випереджальну терапію, метою якої є відновлення надійної стійкості БЦО.

Передопераційна підготовка та анестезіологічне забезпечення (АЗ). Проведення болюсної інфузії забезпечує швидке досягнення напруженого об'єму крові (НОК). У хворих в реактивній стадії РГП подальша підтримка НОК дозволяє стабілізувати продуктивність серцево-судинної системи. При РГП у токсичній стадії використання допаміну в інотропних дозах в умовах збереження НОК, створює

умови для підвищення СІ в середньому на 17%, що забезпечує цільові значення АТ, необхідні для усунення коронарної гіперперфузії. У хворих із септичним шоком у термінальній стадії РГП, крім застосування всіх зазначених вище заходів, необхідно використовувати внутрішньоартеріальні інфузії, а хворих переводити на ШВЛ уже під час передопераційної підготовки для усунення життєвонебезпечної гіпоксемії. Така протишокова терапія дозволяє до операції підвищити СІ в середньому на 25% (від шоківих значень до рівня гіподинамії), збільшити STO_2 і PO_2 на 12% і 34% відповідно. Більш докладно **технології передопераційної підготовки** викладено в практичних рекомендаціях (пункти 2, 5, 8 та 11). Використані технології дозволяють скоротити тривалість передопераційної підготовки до 1 години і прискорити виконання хірургічної санації гнійного вогнища.

Для АЗ хворих 1-ї групи, при ССЗВ в реактивній стадії РГП, застосовували модифіковану методику збалансованого внутрішньовенного наркозу (ЗВН) з гангліонарною блокадою. У хворих 2-ї групи, з сепсисом в реактивній стадії РГП, використовували тотальний внутрішньовенний наркоз (ТВН) цільовими концентраціями анестетиків із крапельним уведенням кордарону. Хворим 3-ї групи, з токсичною стадією РГП та тяжким сепсисом, АЗ здійснювали модифікованим внутрішньовенним програмованим полінаркозом (ВППН). Для 4-ї групи хворих, у термінальній стадії РГП з ПОН і септичним шоком, проводили модифікований внутрішньовенний програмований наркоз (ВПН). Докладне описання **технологій АЗ** подано в практичних рекомендаціях (пункти 3, 6, 9 та 12).

На рисунку 4 показана динаміка продуктивності системи кровообігу на етапах передопераційної підготовки, анестезії та післянаркозного відновлення.

Рис. 4. Динаміка СІ на етапах анестезії і післянаркозного відновлення

Етап **1** – початковий стан; **2** – після передопераційної підготовки; **3** – початок операції; **4** – травматичний етап операції; **5** – кінець операції; **6** – екстубація трахеї для 1-ї та 2-ї груп, для 3-ї і 4-ї груп – відновний період (відповідно 4 та 8 годин після операції); **7** – екстубація трахеї в 3-й та 4-й групах (відповідно 6 – 8 та 16 – 20 годин після операції).

Використані технології покращували гемодинаміку на передопераційному етапі та стабілізували її під час операції. Тривалість періоду післянаркозного відновлення була мінімальною при нормодинамії кровообігу (група 1) або визначалась терміном, необхідним для усунення гіподинамії (групи 2 – 4).

Зміни PO_2 показано на рис. 5. Помірний гіпометаболічний ефект ЗВН (група 1) не мав патологічного характеру і не затримував післянаркозне відновлення. При ТВН

гіпометаболічний ефект відсутній, а ВППН та ВПН забезпечували підвищення поглинання кисню під час наркозу. У відновному періоді відбувалося підвищення PO_2 від патологічного (група 3) або термінального (група 4) рівня до базальних (належних) значень, що й дозволяло виконати екстубацію трахеї хворих.

Рис. 5. Зміни PO_2 на етапах анестезії і післянаркозного відновлення

Зміни метаболізму на етапах анестезії та післянаркозного відновлення показано на рисунку 6.

Рис. 6. Зміни рН на етапах анестезії та післянаркозного відновлення

Видно, що позитивні зміни кровообігу та кисневого статусу призводили до усунення (групи 1 – 2) або компенсації (групи 3 – 4) порушень кислотно-лужного стану.

Динаміка порушень біологічної цілісності організму (БЦО), котру характеризує величина клінічного індексу тяжкості статусу хворих (КІТС), показана на рисунку 7. При висхідній дисфункції БЦО (група 1) ці порушення не поглиблювались і не затримували післянаркозне відновлення. При недостатності (групи 2 – 3) або неспроможності БЦО (група 4) наведені вище позитивні зміни гемодинаміки, кисневого статусу та метаболізму сприяли підвищенню стану БЦО до рівня дисфункції під час післянаркозного відновлення.

Рис. 7. Зміни БЦО на етапах анестезії та післянаркозного відновлення

Таким чином, попередження гіпометаболічного ефекту наркозу за допомогою антиноцицептивного захисту та використання цільових концентрацій анестетиків, усуває стрес-пошкоджуючі реакції на операційну травму та оптимізує післянаркозне відновлення. Тривалість післянаркозного відновлення визначається часом, який потрібен для підвищення БЦО до рівня дисфункції.

Технології післяопераційної ІТ (статусстабілізація, енергоресуситація, статускорекція та статуспротезування) докладно подані в практичних рекомендаціях (пункти 4, 7, 10 та 13).

Післяопераційна статусстабілізація. Інтенсивна статусстабілізуюча терапія, проведена пацієнтам 1-ї групи з реактивною стадією РГП і ССЗВ протягом передопераційної підготовки, анестезії і найближчого післянаркозного періоду, дозволяла стабілізувати стан хворих і не допустити посилення порушень БЦО. В цей період дисфункція БЦО характеризувалася **фазою гіпобіотичної нестійкості**. Вона продовжувалася $5 \pm 0,2$ годин. Кисневий пульс поглинання (КПп) був менше ефективного в середньому на 29%, а кисневий пульс доставки (КПд) – на 24%, що і визначало небезпеку гіпобіотичної нестійкості. При цьому PO_2 і STO_2 були близькі до своїх належних значень. Динаміка PO_2 , STO_2 і КІТС по фазам відновлення БЦО при статусстабілізації показана на рисунку 4. Стабілізація гемодинаміки, гостра гіперволемічна гемодилуція, початок дренивання мікроциркуляції були ефективними, що визначалося настанням **фази катаболічної нестійкості** типового патологічного процесу, коли у всіх пацієнтів відбувалося підвищення PO_2 до гіпербіотичного рівня, що зберігався протягом наступних $2 \pm 0,1$ годин. Відмінною рисою цієї фази було те, що реальне PO_2 ставало вище енергобіотичної потреби в кисні в середньому на 14%. Проте, фаза катаболічної нестійкості черевата швидким виснаженням компенсаторних можливостей механізмів доставки O_2 і енергосубстратів, тому що підвищення STO_2 складало в середньому тільки 27%, а PO_2 – 94% у порівнянні з фазою гіпобіотичної нестійкості.

Рис. 4. Кисневий режим і БЦО при статусстабілізації (КІТС 10^{-1} , %)

Тривалість **фази енергодинамічної нестабільності** складала в середньому $20 \pm 1,1$ годин. Вона характеризувалася невідповідністю потреби і доставки кисню, тому що КПд практично не відрізнявся від належного значення, але КПп залишався вище належного в середньому на 26%. Подальше проведення дренивання мікроциркуляції при стабілізації гемодинаміки і водно-електролітного обміну забезпечило перехід процесів відновлення біостабільності у **фазу залишкового енергодефіциту**. Вона починалася через 1,5 доби ІТ, продовжувалася в середньому 3,5 доби і була завершальною в ліквідації порушень БЦО. Ця фаза відрізнялася відновленням супряжності STO_2 і PO_2 .

Загальна тривалість статусстабілізації склала $111 \pm 2,1$ годин, з яких 76% часу прийшлося на фазу залишкового енергодефіциту. При цьому нормоенергобіотію вдавалося досягти на 9-у годину, а нормоенергодинамія виявилася досяжною тільки на 5-у добу лікування. Статусстабілізація надійно виключає летальність у реактивній стадії РГП при ССЗВ, мінімізує тривалість останнього і зменшує фінансові витрати на лікування.

Післяопераційна енергоресуститація. У хворих 2-ї групи, з РГП у реактивній стадії і АС, у вихідному стані, під час анестезії і післянаркозного відновлення порушення БЦО відповідали початковому рівню недостатності (рис. 5). Це дозволило назвати даний період **фазою оборотної недостатності**. Через $7 \pm 0,3$ годин від початку енергоресуститації, під час післянаркозного відновлення, вдавалося усунути патобіотію. Тому наставала **фаза гіпобіотичної нестійкості**, яка характеризувалася критичною дисфункцією БЦО. Тривалість її склала в середньому $4 \pm 0,1$ години. Аферентне дренивання мікроциркуляції з використанням активованої кріоплазми, детоксикація, корекція водно-електролітних порушень та інші заходи ІТ підвищували енергодинамічні характеристики БЦО. Починалась **фаза катаболічної нестійкості** тривалістю $28 \pm 0,6$ годин. Через 1,5 доби від початку енергоресуститації і протягом наступних $24 \pm 1,1$ годин стан БЦО відповідав **фазі енергодинамічної нестабільності**. Для неї характерна незначна дисфункція БЦО. STO_2 підвищувався у порівнянні з фазою катаболічної нестійкості в середньому на 19%, PO_2 складало 140% від належного, а P_{50} практично відповідало своєму референтному значенню. Динаміка PO_2 , STO_2 і КІТС по фазам відновлення БЦО при енергоресуститації показана на рис. 5.

Рис. 5. **Кисневий режим і БЦО при енергоресуститації** (КІТС 10^{-1} , %)

На 3-у добу починалася **фаза залишкового енергодефіциту**. Вона продовжувалася в середньому $36 \pm 1,7$ годин і характеризувалася нормоенергобіотією і залишковою гіпоенергодинамією. Реальне PO_2 практично відповідало енергобіотичній потребі, але реальне STO_2 залишалось менше в середньому на 12%, ніж енергодинамічна потреба в доставці кисню. Усувався лактацидоз і кисневий борг, відновлювалася крива дисоціації оксигемоглобіну.

На закінчення варто спеціально підкреслити, що енергоресуститація надійно виключає летальність при РГП у реактивній стадії із сепсисом і МІП $19 \pm 0,6$ балів, мінімізує тривалість лікування і фінансові витрати на нього.

Післяопераційна статускорекція. Спочатку лікування, під час анестезії і найближчого післянаркозного періоду, у пацієнтів 3-ї групи із РГП у токсичній стадії і тяжким АС, мала місце **фаза торпідної недостатності**, що проявлялося вираженою недостатністю БЦО з КІТС 56%. Ця фаза продовжувалася в середньому $5 \pm 0,1$ годин. Протягом 2-х годин після операції, завдяки успішній статускорекції, КІТС знижувався до 46%. Такий стан основних показників БЦО характерний для **фази оборотної недостатності**, що продовжувалася наступні $2 \pm 0,1$ години і завершувала післянаркозне відновлення. Після операції ІТ доповнювали ентеральною оксигенацією і кишечним діалізом. По завершенню цієї фази стан хворих відповідав **фазі гіпобіотичної нестійкості**, що продовжувалася $32 \pm 1,1$ години. Зрушення основних параметрів кисневого режиму проявлялися тим, що КІП підвищувався в середньому на 26%, а КІД – тільки на 8%. Продуктивність серцево-судинної системи лімітувала транспортний компонент кисневого режиму. Про дисфункцію шлуночків серця свідчить шунт крові у легенях на рівні 26%. Проте, xL знижувався на 49%, а метаболічного ацидозу не було. З 2-ї доби, завдяки успішній статускорекції, дренажуванню мікроциркуляції з використанням активованої кріоплазми й антиферментного захисту, наставала **фаза катаболічної нестійкості** БЦО. Вона продовжувалася в середньому $12 \pm 0,5$ годин і характеризувалася тим, що PO_2 досягало свого вищого рівня. Порушення БЦО проявлялися дисфункцією з КІТС 21%. Динаміка PO_2 , STO_2 і КІТС по фазам відновлення БЦО при статускорекції показана на рисунку 6.

Рис. 6. Кисневий режим і БЦО при статускорекції (КІТС 10^{-1} , %)

Фаза енергодинамічної нестабільності, що починалась слідом за катаболічною, продовжувалася в середньому $72 \pm 2,6$ години і закінчувалася тільки на 5-у добу післяопераційної ІТ. Вона характеризувалась збереженням загрози енергодинамічної дисфункції (У), яка складала в середньому 22%. Але КІТС зменшувався до 14%, наближаючись до референтних значень. Поршень вентиляційного й обмінного компонентів кисневого статусу не було.

Через 5 діб починалась **фаза залишкового енергодефіциту** тривалістю $108 \pm 3,3$ години, що визначали по зменшенню КІТС до 13%. Збалансувати кисневий режим і усунути порушення БЦО удавалось на 7-у добу ІТ. Завдяки статускорекції летальність зменшувалась з 19,2% до 8,9%.

Післяопераційне статуспротезування. Хворі 4-ї групи, у термінальній стадії РГП із ПОН і септичним шоком, перебували в термінальному стані, резистентному до звичайних методів ІТ і мали потребу в статуспротезуванні. Причиною цього було різке погіршення доставки кисню (У), що складало в середньому 64%, а також термінальний ступінь порушень енергетичного статусу (К), що досягав в середньому 71%, а КІТС сягав 68%. Отже, у вихідному стані у хворих мала місце неспроможність БЦО, тому цю фазу термінальної стадії РГП варто вважати **фазою рефрактерної неспроможності**. Тривалість її складала в середньому $2 \pm 0,1$ години. У хворих була найтяжча артеріальна гіпоксемія зі зниженням paO_2 до 55 ± 2 мм рт. ст. STO_2 складав 67%, а PO_2 – тільки 45% від своїх базальних (належних) значень. Відмінною рисою цієї фази було збільшення показника кисневого режиму (ПКР) у 1,5 рази в порівнянні з належним рівнем. Такої величини ПКР не було зареєстровано в жодній іншій фазі у всіх групах хворих із РГП, що може бути наслідком тільки тяжкої тканинної гіпоксії. Кисневий борг у хворих складав 48,3 мл/л, розвивався тяжкий метаболічний алкалоз з підвищенням рН до 7,52. Динаміка PO_2 , STO_2 і КІТС по фазам відновлення БЦО при статуспротезуванні показана на рисунку 7.

Рис. 7. Кисневий режим і БЦО при статуспротезуванні (КІТС 10^{-1} , %)

Передопераційна протишокова терапія з протезуванням гемодинаміки (включаючи внутрішньоартеріальні інфузії) і газообміну дозволяла підвищити продуктивність системи кровообігу від шоккових значень до рівня гіподинамії. Завдяки підвищенню СІ й усуненню життєвонебезпечної гіпоксемії, під час анестезії відбувалося збільшення PO_2 у середньому на 44% від вихідного рівня, зменшувався алкалоз. Це дозволяло вважати, що відбувався перехід від рефрактерної неспроможності у **фазу резистентної недостатності**, що продовжувалася ще $4 \pm 0,2$ години і включала безпосередній післяопераційний період. Однак по закінченні операції і наступні 2 години гемодинаміка знову ставала шоковою. Ці зрушення були обумовлені складнощами в співвідношенні НОК і дозування допаміну при вираженому ендотоксикозі, труднощами забезпечення нормотермії після операції і лаважа черевної порожнини, можливим повторним ростом ендотоксикозу після травматизації кишечника при його інтубації. Проте, обмінний компонент кисневого режиму поліпшувався, що виявлялося збільшенням avO_2 на 46% від висхідного рівня. Зростали значення КПп на 28% і PO_2 – на 12% щодо висхідних величин.

Через 4 години після операції шоківі порушення гемодинаміки були усунуті і СІ підвищився до $2,12 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{м}^{-2}$, тобто на 26% від попереднього етапу. Відповідно збільшувався і STO_2 , але PO_2 зростало на 88% завдяки активації обмінного компоненту кисневого режиму.

У післяопераційному періоді статуспротезуючу терапію доповнювали ентеральною оксигенацією і кишечним діалізом. Через 8 годин після операції приступали до протезування транскапілярного обміну і гідро-йонно-осмотичної роботи клітин за допомогою гемодіафільтрації, яку проводили вено-аортальним шляхом. Її ефективність виявлялася зменшенням К в середньому на 18%. КІТС зменшився до 55% і відповідав недостатності БЦО. Тому відбувався перехід до **фази торпідної недостатності**, котра продовжувалася в середньому $14 \pm 0,5$ годин. Вона завершувала період післянаркозного відновлення термінальних хворих до кінця 1-ї післяопераційної доби. Рівень PO_2 збільшувався на 55%, а STO_2 – тільки на 9% у порівнянні з попередньою фазою, тому ПКР ставав нижче належного в середньому на 21%, відбиваючи розвиток напруженої спряженості кисневого режиму. На 19% знижувався xL і кисневий борг. Знизився рН до 7,43, упитул наблизившись до верхньої границі норми. Параметри “глибокої картини” кисневого статусу свідчили про зменшення тканевої гіпоксії. Зазначена позитивна динаміка дозволяла через 8 –

10 годин після початку гемоперфузії виконати екстубацію трахеї у 12 пацієнтів, а у інших 7 хворих – через 12 – 14 годин. Потім наставала **фаза оборотної недостатності** БЦО, тривалістю $68 \pm 2,7$ годин. КІТС зменшувався до 44%, що чисельно відповідає границі недостатності БЦО з дисфункцією. Хворі потребували проведення програмованих релaparотомій для санації черевної порожнини і еферентного дренивання мікроциркуляції з використанням активованої кріоплазми й інгібіторів протеолізу. PO_2 статистично не відрізнялося від належного (базального) значення, а STO_2 залишався на 21% нижче базального рівня. СІ залишався на рівні гіподинамії, хоча і перевищував попередню величину на 23%. Величина Q_x зменшилася з 1,6 до 1,3, що свідчило про поступове відновлення відповідності між інтенсивністю кровообігу і потребами організму. xL зменшувався в середньому на 54%. Відбувалася нормалізація рН. На 4-у добу починалася **фаза гіпобіотичної нестійкості**, яка характеризувалася дисфункцією БЦО при КІТС 34%. Вона продовжувалася $84 \pm 3,1$ години. Реальний STO_2 залишався в середньому на 27% нижче енергодинамічної потреби в доставці кисню, а реальне PO_2 вже практично відповідало енергобіотичній потребі організму. На 7-у добу наставала **фаза катаболічної нестійкості**. Вона продовжувалася $36 \pm 1,2$ годин і завершувалася до кінця 8-ї доби. Порушення БЦО відповідали енергодинамічній дисфункції з $U - 22\%$ і КІТС – 16%. Тривалість катаболізму можна пояснити великою поширеністю блокади мікроциркуляції, а також тяжким ступенем біоенергетичної гіпоксії з ушкодженням дихального ланцюга мітохондрій і виразністю процесів перекисного окислювання. Протягом цієї фази зберігалася необхідність продовжувати дренивання мікроциркуляції, але показань до застосування інгібіторів протеаз уже не було. На 9-у добу наставала **фаза енергодинамічної нестабільності**, що продовжувалася $60 \pm 2,6$ годин. Транспортний компонент кисневого режиму характеризувався невідповідністю рівня СІ потребам організму, тому Q_x у цій фазі патологічного процесу складав 1,2. Компенсація відбувалось за рахунок того, що КПп перевищував свій належний рівень на 10%, а КПд відповідав належному. Після 11 діб наставала **фаза залишкового енергодефіциту**, під час якої відновлювалась збалансованість кисневого статусу і усувались порушення БЦО. Ефективність статуспротезування забезпечила зменшення летальності хворих в термінальній стадії РГП з 52,8% до 31,6%.

Отже, програми післяопераційної інтенсивної терапії повинні будуватися відповідно фазам біологічних реакцій організму, стадіям РГП і тяжкості АС, що забезпечує мінімізацію часу відновлення біостабільності, виключає летальність у реактивній стадії, вдвічі знижує її в токсичній і на 21,2% в термінальній стадії РГП. Фазово-орієнтовані технології відновлення БЦО повинні носити цільовий характер: статусстабілізація – у хворих з дисфункцією БЦО в реактивній стадії РГП при ССЗВ; енергоресуститація – при розвитку початкової недостатності БЦО і сепсису; статускорекція – при вираженій недостатності БЦО в токсичній стадії РГП; статуспротезування – при ПОН і септичному шоці у хворих з неспроможністю БЦО в термінальній стадії РГП.

Таким чином, у дисертаційній роботі виконано трьохрівневе завдання:

1) експериментальне обґрунтування ролі порушень структурного стану води в тканинах органів і інтенсивності транслокації кишкової флори в розвитку РГП, визначення ролі антиноцицептивних засобів, спрямованої фармакокорекції і інфузійної терапії в підвищенні ефективності анестезіологічного забезпечення та інтенсивної терапії;

2) в клініці визначені та охарактеризовані біологічні реакції організму при РГП і концептуально представлена динаміка септичного процесу, з виділенням властивих йому дискретних станів на всіх стадіях розвитку РГП;

3) на основі поглибленого вивчення біологічних реакцій організму створено концепцію відновлення БЦО та систему анестезіолого-реанімаційної допомоги у відповідності до цих реакцій на різних стадіях РГП.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлені теоретичне узагальнення і нове рішення актуальної наукової проблеми – лікування розповсюдженого гнійного перитоніту (РГП), що дозволило розробити новий концептуальний підхід до відновлення біологічної цілісності організму (БЦО) при РГП. Цей підхід виявляється в розкритті загальнобіологічних основ динаміки септичного процесу при РГП як патогенетичної бази розвитку абдомінального сепсису (АС). Проведено комплексне дослідження значення змін структурного стану води тканин і інтенсивності транслокації кишкової флори в патогенезі РГП; визначено роль спрямованої фармакокорекції, інфузійних і наркотичних засобів в умовах антиноцицептивного знеболювання; розроблені, в залежності від виду біологічних реакцій організму, тяжкості септичного процесу і стадій РГП, фазово-орієнтовані технології передопераційної підготовки, анестезіологічного забезпечення і післяопераційної інтенсивної терапії, що дозволило поліпшити результативність лікування хворих із РГП.

1. Розвиток перитоніту супроводжується значними змінами структурного стану води в тканинах мозку, серця, легень, печінки, селезінки, тонкої кишки і нирок. Реактивна стадія РГП характеризується зменшенням зв'язаної фракції води на 8 – 15% у тканинах різних органів. У термінальній стадії РГП відбуваються протилежні зміни: питома вага зв'язаної фракції зростає на 39 – 47%. Ці факти поглиблюють знання як про патогенез ПОН, так і про механізми розвитку гіпоергозу, що підвищує стійкість до гіпоксії в термінальній стадії РГП. Реструктуризація стану води в тканинах відбувається під впливом спрямованої фармакокорекції. Для цього в клінічній практиці доцільно використовувати сполучення кордарону з допаміном, що на 29 – 41% зменшує вміст зв'язаної води у різних органах.

2. Застосування оксибутірату Na з каліпсолом та перфторану в процесі розвитку термінальної стадії експериментального перитоніту підвищує транслокацію кишкової флори (ТКФ) в брижові лімфовузли і печінку у 10 і більше разів, ХАЕС-стерил не змінює ТКФ.

3. Біологічні реакції при РГП проходять певні фази. В залежності від стадії РГП і тяжкості АС кількість цих фаз коливається від 4 до 8. У реактивній стадії РГП при дисфункції БЦО таких фаз 4: гіпобіотичної та катаболічної нестійкості, енергодинамічної нестабільності і залишкового енергодефіциту. При початковій недостатності БЦО у реактивній стадії РГП – 5 фаз, а перерахованим фазам передують фаза оборотної недостатності. В токсичній стадії РГП – 6 фаз, починаючи з торпідної недостатності, після якої послідовно розвиваються названі вище 5 фаз. В термінальній стадії РГП виникає неспроможність БЦО і тому попереднім шести фазам передують ще дві: рефрактерної неспроможності і резистентної недостатності. Визначення при РГП фазових станів БЦО дозволяє реально здійснити випереджальну терапію, метою якої є відновлення надійної стійкості БЦО.

4. Відновлення біостабільності і БЦО на різних стадіях РГП відрізняється не тільки кількістю фаз, але і тривалістю однієї і тієї ж фази при різній тяжкості РГП і АС. Фази рефрактерної неспроможності і резистентної недостатності продовжуються в середньому відповідно 2 і 4 години. У хворих різних груп фаза торпідної недостатності продовжується від 5 до 14 годин, оборотної недостатності – від 2 до 68 годин, гіпобіотичної нестійкості – від 4 до 84 годин, катаболічної нестійкості – від 2 до 36 годин, енергодинамічної нестабільності – від 20 до 72 годин, а фаза залишкового енергодефіциту продовжується від 36 до 108 годин.

5. У передопераційну підготовку, крім усунення водно-електролітних порушень, необхідно включати комплекс заходів, спрямованих на ліквідацію коронарної гіпоперфузії і перетворення венозного повернення крові в точку опори кровообігу. В реактивній стадії РГП досягнення напруженого об'єму крові (НОК) дозволяє стабілізувати продуктивність серцево-судинної системи. При РГП у токсичній стадії використання допаміну в інотропних дозах в умовах збереження НОК підвищує СІ на 17%, що забезпечує цільові значення АТ, необхідні для усунення коронарної гіпоперфузії. У хворих із септичним шоком в термінальній стадії РГП, крім застосування всіх зазначених вище заходів, необхідно використовувати внутрішньоартеріальні інфузії, ШВЛ починати вже під час передопераційної підготовки для усунення життєвонебезпечної гіпоксемії. Така протишокова терапія дозволяє до операції підвищити СІ в середньому на 25%, збільшити STO_2 і PO_2 на 12% і 34% відповідно.

Використані технології дозволяють скоротити тривалість передопераційної підготовки до 1 години і прискорити виконання хірургічної санації гнійного вогнища.

6. У хворих з реактивною стадією РГП і ССЗВ при проведенні збалансованого внутрішньовенного наркозу з гангліоблокадою, аналго-седативний ефект наркозу не виявляється патологічним зниженням PO_2 , котре у вихідному стані було на рівні належних значень. Тому післянаркозне відновлення займає менше 2-х годин і на цей час PO_2 у середньому на 20% перевищує свій належний рівень.

7. У хворих з реактивною стадією РГП і АС тотальний внутрішньовенний наркоз цільовими концентраціями анестетиків з кордароном забезпечує підвищення СІ на 10% під час операції і на 23% протягом післянаркозного відновлення.

Гіпометаболічний ефект відсутній, усувається ацидоз, на 13% зменшується xL , а STO_2 і PO_2 залишаються близькими до своїх належних значень протягом операції і післянаркозного відновного періоду, що триває 3 – 4 години і закінчується переходом недостатності БЦО в дисфункцію.

8. У хворих в токсичній стадії РГП модифікований внутрішньовенний програмований полінаркоз дозволяє стабілізувати гемодинаміку і підвищити SI на 13%. Цей метод анестезії характеризується повною відсутністю гіпометаболічного ефекту і ростом PO_2 в середньому на 19% щодо вихідного рівня. До кінця операції усувається метаболічний ацидоз, на 20% зменшується xL . Післянаркозне відновлення продовжується 6 – 8 годин, з підвищенням PO_2 на 92% більше вихідного і на 20% вище належного рівня. Виражена недостатність БЦО переходить в дисфункцію і клінічний індекс тяжкості статусу (КІТС) зменшується на 20% від вихідних значень.

9. У термінальній стадії РГП застосування модифікованої методики внутрішньовенного полінаркозу підвищує SAT на 15%, а SI – на 16% від їхніх вихідних значень. STO_2 зростає на 12%, PO_2 – в середньому на 62% від вихідного термінального рівня. Метаболічний алкалоз під кінець наркозу переходить з декомпенсованого стану в субкомпенсований. В післяопераційному періоді, під час вено-аортальної гемоперфузії, SI в середньому на 22% перевищує своє вихідне значення. Протезування гідро-йонно-осмотичної роботи і транскапілярного обміну поліпшує обмінний компонент кисневого статусу і avO_2 стає на 76% вище вихідного рівня, на 41% знижується xL . Під кінець післянаркозного відновного періоду, який триває 16 – 22 години, КІТС зменшується на 21%, бо порушення БЦО зменшуються і стають граничними з дисфункцією.

10. Попередження гіпометаболічного ефекту наркозу за допомогою антиноцицептивного захисту і використання цільових концентрацій анестетиків усуває стрес-ушкоджуючі реакції на операційну травму і оптимізує післянаркозне відновлення. Тривалість відновного періоду визначається часом, необхідним для підвищення біостійкості організму до рівня дисфункції БЦО. Післянаркозне відновлення в реактивній стадії РГП при ССЗВ продовжується менше 2-х годин, при АС в реактивній стадії РГП – 4 – 6 годин, в токсичній стадії РГП воно складає 6 – 8 годин, а в термінальній стадії РГП триває 16 – 22 години за умови використання статуспротезуючих технологій.

11. Нова концепція лікування РГП спрямована на відновлення БЦО, ґрунтується на поглибленому вивченні біологічних реакцій організму та побудована відповідно фазам цих реакцій. Вона забезпечує мінімізацію часу відновлення біологічної стабільності і знижує летальність при РГП. Фазово-орієнтовані технології відновлення БЦО повинні носити цільовий характер: статусстабілізація – у хворих з дисфункцією БЦО в реактивній стадії РГП при ССЗВ; енергоресуститація – при розвитку початкової недостатності БЦО і АС в реактивній стадії РГП; статускорекція – при вираженій недостатності БЦО в токсичній стадії РГП; статуспротезування – у хворих з неспроможністю БЦО в термінальній стадії РГП при ПОН і септичному шоці.

12. Статусстабілізація в реактивній стадії РГП при ССЗВ здійснюється шляхом усунення дефіцитів води, електролітів і білка, проведенням гіперволемічної гемодилуції і лімфодренування інтерстицію, попередженням міграції Гр(-) мікрофлори кишечника в проксимальні відділи його. На 2-у добу інтенсивність метаболізму стає нормобіотичною, PO_2 складає $187 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$, що на 53% більше, ніж у вихідному стані. Статусстабілізація забезпечує відновлення БЦО на 3-ю добу і виключає летальність у цій групі хворих.

13. Для енергоресуститації у хворих з АС в реактивній стадії РГП необхідно: відновлення НОК, корекція водно-електролітних порушень, еферентне дренування мікроциркуляції, усунення ДВЗ-синдрому. Це забезпечує підвищення PO_2 до $160 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$, STO_2 – до $484 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$ на 2-у добу ІТ, що припиняє гіпоксичні ушкодження. Доставка і споживання кисню стають збалансованими на 5-у добу, що свідчить про відновлення структурно-функціональної єдності й усунення порушень БЦО. Енергоресуститація не допускає летальність хворих цієї групи.

14. Статускорекція в токсичній стадії РГП вимагає контролю НОК, усунення коронарної гіперфузії, тривалого, протягом 4 – 5 діб, еферентного дренування мікроциркуляції з використанням активованої кріоплазми та антиферментного захисту, використання кишечного діалізу, клінічного харчування і ентеральної оксигенації. Таке комплексне лікування дозволяє протягом 1-ї доби підвищити інтенсивність PO_2 до базального рівня, а потім, з 3-ї післяопераційної доби, стабілізувати його на цифрах $170 – 180 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$. Збалансувати кисневий режим і відновити БЦО вдається на 7-у добу ІТ, що забезпечує зменшення летальності у 2 рази.

15. В статуспротезуючій терапії мають потребу хворі в термінальній стадії РГП. Протезування гідро-йонно-осмотичних процесів і транскапілярного обміну вено-аортальною гемодіафільтрацією дозволяє відновити здатність клітин до реструктуризації води і підвищити інтенсивність PO_2 від термінального ($50 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$) до базального ($109 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$) рівня через добу ІТ. Крім гемоперфузійних заходів, необхідно застосовувати подовжену ШВЛ, внутрішньоартеріальні інфузії, інотропні засоби, еферентне дренування мікроциркуляції протягом 9 – 10 діб після першої лапаротомії з активованою кріоплазмою, пригнічувати протеоліз і ДВЗ-синдром. Стабілізувати PO_2 вдається на 7-у добу, коли воно стає в 3 рази вище вихідного рівня. Інтенсивність метаболізму нормалізується на 11-у добу, коли PO_2 складає $171 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$, STO_2 – $587 \text{ мл}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{м}^{-2}$, а їхня спряженість стає збалансованою. У цей час відновлюється структурно-функціональна єдність і ліквідуються порушення БЦО. Технологія статуспротезування знижує летальність у термінальній стадії РГП в середньому на 21,2%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення анестезіологічної тактики при лікуванні хворих на РГП необхідно використовувати розроблену нами патогенетично обґрунтовану концепцію анестезіолого-реанімаційної допомоги і системи технологій

передопераційної підготовки, анестезії та післяопераційної інтенсивної терапії, які відповідають фазам септичного процесу та стадіям РГП.

2. Для оцінки біологічних реакцій організму при РГП доцільно використовувати статусметрію, щоб визначати вид порушень БЦО і фазу біологічних реакцій організму при РГП.

3. Хворим у реактивній стадії РГП при ССЗВ і дисфункції БЦО необхідно забезпечити статусстабілізацію. У передопераційному періоді вона спрямована на профілактику гіпоксичних зрушень та усунення водно-електролітних порушень протягом першої години. Застосовують інсуфляцію кисню, інфузію кристалоїдів в обсязі близько $20 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1}$, після чого треба розпочати постійну інфузію допаміну зі швидкістю $2 - 4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$. Слідом за цим потрібно зарезервувати 400 мл аутокрові на глюгіцир та виконати гіперволемічну гемодилуцію додатковою інфузією 600 – 800 мл кристалоїдів з метою інтраопераційного кровозбереження. Цей захід викликає активацію транскапілярного обміну за рахунок реакції аутогемодилуції. Заготовлену кров слід використати для аутотрансфузії при проведенні лімфодренування інтерстицію в післяопераційному періоді. Елементом випереджальної терапії є підтримка напруженого обсягу крові (НОК), що перевіряють за правилом “5 – 2”.

4. Для анестезіологічного забезпечення хворих у реактивній стадії РГП при ССЗВ слід застосовувати збалансований внутрішньовенний наркоз (ЗВН) з гангліонарною блокадою. Премедикація: сибазон (краще діазепам) $0,15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, дімедрол $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, атропін $0,01 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Індукція: тіопентал Na $6 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, кетамін $0,5 - 0,7 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, сибазон (краще діазепам) $0,15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, лідокаїн $2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Релаксація – ардуан $0,05 - 0,06 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Хірургічне знеболювання: фентаніл $3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ до інтубації трахеї, ще $4 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ до розрізу, потім $3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ на годину. Гангліонарна блокада – бензогексоній $0,25 - 0,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ методом тахіфілаксії. Підтримка наркозу: тіопентал Na $1,5 - 2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ на годину і фентаніл у зазначеному дозуванні, при необхідності посилення гіпнотичного компоненту – кетамін $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ болюсно.

5. У хворих в реактивній стадії РГП при ССЗВ після операції, з метою боротьби з ДВЗ-синдромом і детоксикації, необхідно виконувати еферентне дренування мікроциркуляції та лімфодренування інтерстицію. Процедура слід проводити дискретним методом протягом 36-48 годин, домагаючись усунення гіпертермії, зниження лейкоцитозу, нормалізації рівня фібриногену. Кров потрібно набирати у флакони з глюгіциром по 200 мл з інтервалом не менше 2 години. За увесь час видаляють близько 1,2 л плазми. Для підтримки НОК використовують кристалоїди, гелофузин і розчини гідроксиетилкрохмалю (ГЕК). При зниженні загального білка плазми до 55 г/л використовують альбумін і плазму. Повільний темп аферезу дозволяє уникати гіпопротеїнемії за рахунок мобілізації білка з тканин. Тому потреба в корекції гіпопротеїнемії по ходу дренування виникає тільки в 10% випадків.

6. У реактивній стадії РГП при розвитку АС і початкової недостатності БЦО, хворим необхідно проводити енергоресуспитацію. Для передопераційної підготовки, на тлі інсуфляції кисню, необхідно провести болюсну інфузію

кристалоїдів з метою досягнення НОК. Обсяг болюсної інфузії складає 20 – 25 мл·кг⁻¹, після чого починають постійну інфузію допаміну зі швидкістю 4 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹. Слідом за цим потрібно зарезервувати аутокров і виконати гіперволемічну гемодилуцію, як описано в пункті 3. Для інфузійної терапії і для перитонеального лаважу використовують розчини, підігріті до 38°C з метою профілактики післяопераційної гіпотермії, котра гальмує метаболізм, сприяє порушенням системної і спланхнітичної гемодинаміки, знижує діурез, перешкоджає екстубації трахеї хворих.

7. Анестезіологічне забезпечення при АС у реактивній стадії РГП слід проводити тотальним внутрішньовенним наркозом (ТВН) цільовими дозами анестетиків із крапельним уведенням кордарону з розрахунку 0,5 – 0,7 мг·кг⁻¹. Премедикація: сибазон (краще діазепам) 0,15 мг·кг⁻¹, дімедрол 0,3 мг·кг⁻¹, атропін 0,01 мг·кг⁻¹. Індукція: тіопентал Na 3 мг·кг⁻¹, ГОМК 20 мг·кг⁻¹, кетамін 1 мг·кг⁻¹, лідокаїн 1,5 мг·кг⁻¹. Релаксація – ардуан у стандартних дозах. Хірургічне знеболювання: фентаніл 3 мкг·кг⁻¹ до інтубації трахеї, ще 4 мкг·кг⁻¹ до розрізу, потім постійно 3 мкг·кг⁻¹ на годину. Підтримка: з 18-ї хвилини – ГОМК зі швидкістю 20 мг·кг⁻¹ на годину, тіопентал Na 1,5 мг·кг⁻¹·год⁻¹ і фентаніл у зазначеній дозі. Під час анестезії необхідно продовжувати інфузійну підтримку НОК і постійне введення допаміну. Штучну вентиляцію легень слід проводити у режимі нормокарбонатемії з альвеолярною вентиляцією 4,8 – 5,2 л·хв⁻¹, FiO₂ = 0,3 і HCO₃⁻ ≈ 24 ммоль·л⁻¹.

8. Після операції хворим з реактивною стадією РГП і АС треба виконувати еферентне дренування мікроциркуляції, а для посилення боротьби з ДВЗ-синдромом використовувати свіжозаморожену плазму, у якій попередньо активують антитромбін-III. Активацію здійснюють гепарином з розрахунку 10 од. на 1 мл плазми, витримуючи розморожену плазму протягом 30 хвилин на водяній лазні при температурі 37°C. Сеанси дренування слід виконувати дискретно протягом 48 – 72 години. За цей час об'єм видаленої плазми складає 2 – 2,2 л. Разом із плазмою доцільно видаляти і лейкоцитарний шар. Протягом терміну дренування переливають 1,2 – 1,5 л активованої кріоплазми. Додаткова трансфузія 100 – 200 мл альбуміну для корекції гіпопротеїнемії може знадобитись в 13% випадків. Як випереджальний компонент IT, при погрозі переходу реактивної стадії РГП у токсичну і підвищенні КІТС у післяопераційному періоді вище 40%, застосовують антиферментний захист, додаючи в активовану кріоплазму 20 – 30 тис. АТЕ контрикалу на добу. Цей компонент післяопераційної IT буває потрібен у 35% хворих даної групи.

9. Передопераційна підготовка в токсичній стадії РГП при тяжкому сепсисі і вираженій недостатності БЦО вимагає виконання статускорекції в зв'язку з розвитком мультиорганної дисфункції. Для досягнення НОК потрібно провести болюсну інфузію в об'ємі 30 – 35 мл·кг⁻¹, у тому числі – до 500 мл 6% розчину ГЕК. Інотропну підтримку проводять добутаміном та/або допаміном зі швидкістю 5 – 6 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹. При одночасному використанні цих препаратів їх вводять різними венозними лініями у співвідношенні 60% добутаміну та 40% допаміну. У 36% хворих цієї групи, за умови надійної стабілізації гемодинаміки, під час передопераційної

підготовки вдається виконати заготовку аутокрові об'ємі 200 – 300 мл та гемодилуцію. НОК підтримують додатковою інфузією 400 – 600 мл розчинів (кристалоїдів, гелофузину).

10. Анестезіологічне забезпечення при тяжкому сепсисі в токсичній стадії РГП слід здійснювати проведенням внутрішньовенного програмованого полінаркозу (ВППН) у наступній модифікації. Премедикація: дімедрол $0,3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, платифілін $0,033 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Індукція: кетамін $2 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, ГОМК $30 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, тіопентал На $3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, лідокаїн $1 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. Релаксація – ардуан у стандартних дозах. Хірургічне знеболювання: фентаніл $2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ до інтубації, ще $2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1}$ після інтубації до початку операції і далі постійно $3 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$. Підтримка наркозу та аналгезії: кетамін $3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$, ГОМК $0,5 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$, починаючи з 18-ї хвилини, та фентаніл у зазначеній вище дозі. Штучну вентиляцію легень доцільно проводити в режимі нормокапнії з альвеолярною вентиляцією $4,8 - 5,2 \text{ л} \cdot \text{хв}^{-1}$ і $\text{FiO}_2 = 0,4-0,5$.

11. У післяопераційному періоді хворим з тяжким АС у токсичній стадії РГП сеанси еферентного дренування мікроциркуляції дискретним методом необхідно виконувати протягом 96 – 108 годин. Об'єм плазми, що видаляється за цей час, становить 3 – 3,5 л, а трансфузованої кріоплазми – 2,2 – 2,8 л. Для посилення дренувального ефекту слід використовувати не тільки активовану гепарином кріоплазму, але й інгібітори протеаз. Останні призначають для зменшення протеолізу, який при тяжкому сепсисі має системний характер, викликає додаткове ушкодження ендотелію судинного русла, підсилюючи ДВЗ-синдром і блокаду мікроциркуляції. Призначають контрікал 40 – 50 тис. од. або гордокс до 200 тис. од. на добу. Вводять їх внутрішньовенно разом із кріоплазмою. На 3-ю і 4-у добу переливають по 100 – 200 мл 10% альбуміну зі швидкістю не більше 50 мл за годину.

Випереджальна ІТ може знадобитись у 18% випадків, якщо в післяопераційному періоді зберігається олігоанурія, наростає клініка ендотоксикозу, КІТС залишається на рівні більше 50%. У цих випадках застосовують гемоперфузійне протезування транскапілярного обміну, виконуючи гемодіафільтрацію вено-венозним способом. Сеанс продовжується до 8 годин, об'єм ультрафільтрату складає 12 – 14 літрів при відповідному заміщенні компенсуючими розчинами методом постдилуції. Гемодіафільтрацію звичайно проводять до початку сеансів еферентного дренування мікроциркуляції.

Кишечний діаліз починають виконувати в ранньому післяопераційному періоді, після декомпресії кишечника. Розчини кристалоїдів для діалізу використовують обов'язково теплими. За один раз через зонд, що інтубує кишечник, вводять 400 мл розчину, експозиція – 30 хвилин. Протягом доби витрачають 2 – 4 л розчинів. Для ентеральної оксигенації в зонд вводять по 50 – 100 мл кисню на годину шприцем Жанне. Для клінічного зондового харчування використовують інпїти в кількості 1 – 2 л (1000 – 2000 ккал) на добу. При відновленні перистальтики поступово переходять на природне харчування.

12. У хворих в термінальній стадії РГП із неспроможністю БЦО передопераційна терапія вимагає статуспротезування і має протишоковий характер,

тому що у них виникає септичний шок. Об'єм болюсної інфузії необхідно збільшити до 45 – 50 мл/кг із використанням внутрішньоартеріального шляху введення. Розчини обов'язково підігрівають до 38°C. До складу інфузійних середовищ, крім кристалоїдів, включають гелофузин, 500 мл ГЕК в суміші з 250 – 300 мл 5,85% розчину NaCl. Гіпертонічний розчин переливають тільки внутрішньовенно. Після досягнення НОК, для інотропної підтримки застосовують добутамін та/або допамін у дозі 10 – 16 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹. Потім слід виконувати інтубацію трахеї і подальшу передопераційну підготовку проводити на тлі малооб'ємної ШВЛ у режимі нормокапнії з дихальним обсягом 6 – 7 мл·кг⁻¹, альвеолярною вентиляцією 4,8-5,2 л·хв⁻¹ і FiO₂ = 0,6-0,8. Останній параметр необхідно контролювати по газам крові і даним пульсоксиметрії, щоб не тільки усунути гіпоксемію, але і не допустити гіпероксію, що підсилює оксидантний стрес і процеси перекисного окислювання. Достатнім слід вважати досягнення SaO₂ 92 – 94%.

13. Для анестезіологічного забезпечення хворих із септичним шоком у термінальній стадії РГП слід використовувати внутрішньовенний програмований наркоз (ВПН) за такою методикою. Премедикація: дімедрол 0,3 мкг·кг⁻¹, платифілін 0,033 мкг·кг⁻¹. Індукція: кетамін 4 мкг·кг⁻¹, ГОМК 30 мкг·кг⁻¹, лідокаїн 0,6 мкг·кг⁻¹. Релаксація – ардуан. Підтримка наркозу та аналгезії: кетамін постійно 4 мкг·кг⁻¹·год⁻¹, ГОМК з 18-ї хвилини 0,6 мкг·кг⁻¹·хв⁻¹. Після санації черевної порожнини вдається стабілізувати АТ, що дозволяє перед травматичним етапом – інтубацією кишечника – ввести фентаніл 2-3 мкг·кг⁻¹ з наступним постійним введенням препарату з розрахунку 3 мкг·кг⁻¹·год⁻¹.

14. У найближчому післяопераційному періоді у хворих з термінальною стадією РГП необхідно продовжувати протишокову інтенсивну терапію. Через 8 годин після закінчення операції потрібно приступити до виконання гемодіафільтрації з метою протезування транскапілярного обміну і гідро-йонно-осмотичної роботи клітин. Крім того, хворі потребують корекції тяжкого метаболічного алкалозу, що також досягається гемодіафільтрацією. Її слід проводити шляхом вено-аортальної перфузії. Через 8 – 10 годин від початку гемоперфузії вдається виконати екстубацію трахеї у 63% пацієнтів, у інших – через 12 – 14 годин. Загальна тривалість гемоперфузійного статуспротезування повинна складати 16 – 20 годин. Саме стільки часу необхідно для підвищення енергетичного статусу пацієнтів до рівня, близького до базального. Еферентне дренажування мікроциркуляції дискретним методом відрізняється від того, як воно здійснювалося пацієнтам у токсичній стадії РГП, наступними особливостями. У перші три доби потрібно використовувати більше інгібіторів протеаз: 70 – 100 тис. од. контрикалу або 300 – 400 тис. од. гордоксу; сеанси дренажування повторювати протягом 9 – 10 діб після першої лапаротомії. За цей час видаляють 5 – 6 л плазми, виконують трансфузію 3,5 – 4,5 л активованої кріоплазми з антиферментним захистом і 800 – 1000 мл 10% альбуміну. Кишечний діаліз, ентеральну оксигенацію і клінічне харчування виконують так же, як описано для хворих попередньої групи (пункт 11).

15. Врахування фаз відновлення БЦО при РГП та АС дозволяє застосовувати випереджальну ІТ. Її проводять при наростанні порушень БЦО і погрозі переходу септичного процесу у більш тяжку фазу. Випереджальна ІТ полягає у використанні частини методів енергоресуспитації, статускорекції і протезування, не чекаючи розвитку абсолютних показань до їхнього застосування.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при сепсисе. – К.: Изд-во “Эксперт”, 2004. – 599 с.: ил. (автором особисто поведений аналіз літератури, виконані експерименти, клінічна робота і обстеження хворих, статобробка, аналіз і описання власного матеріалу)

2. Горенштейн М.Л. Відновлення біологічної цілісності організму при гострому гнійному перитоніті // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2000. – № 1(д): [Матеріали ІІІ Нац. конгресу анестезіологів України, Одеса, червень 2000 р.]. – С. 94 – 95.

3. Горенштейн М.Л. Особенности восстановления биологической целостности организма у больных в обратимой фазе терминальной стадии перитонита // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2001. – № 2(д): [Матеріали правління асоціації анестезіологів України, Ялта, 26-28 вересня 2001 р.]. – С. 159 – 160.

4. Горенштейн М.Л. Нарушения биологической целостности организма в фазе компенсации реактивно-токсической стадии распространенного гнойного перитонита // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2002. – № 2(д): [Матеріали науково-практичної конференції анестезіологів України, Ужгород, 26-27 вересня 2002 р.]. – С. 66 – 68.

5. Горенштейн М.Л. Анестезиологическое обеспечение и биологическая целостность организма у больных с перитонитом в обратимой фазе терминальной стадии // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2003. – № 2(д): [Матеріали ювілейної науково-практичної конференції анестезіологів України, Ялта, 1-3 жовтня 2003 р.]. – С. 90 – 92.

6. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Фазовое пространство изменений биологической целостности организма при абдоминальном сепсисе // Зб. наук. праць ЗДІУЛ. – Запоріжжя: Дике Поле, 2003. – Вип. 64 (додаток): [Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю “Актуальні питання хірургічного сепсису”]. – С. 41 – 46. (автором особисто проведена клінічна частина роботи, обстеження хворих, статобробка та аналіз отриманих результатів)

7. Горенштейн М.Л. Особенности анестезии и интенсивной терапии перитонита у больных с избыточным весом // Зб. наук. праць ЗДІУЛ. – Запоріжжя: Дике Поле, 2004. – Вип. 67, кн. 1.: [Матеріали Всеукр. міждисциплінарної конф. “Актуальні аспекти проблеми ожиріння”, Запоріжжя, вересень 2004 р.]. – С. 259 – 262.

8. Горенштейн М.Л. Патогенез нарушений биологической целостности организма при сепсисе в реактивной стадии перитонита // Запорож. мед. журн. – 2004. - № 6. – С. 10 – 11.

9. Горенштейн М.Л. Анестезиологическое обеспечение больных в терминальной стадии перитонита // Зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя: Дике Поле, 2004. – Вип. 66, кн. 3. – С. 52 – 56.

10. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л., Смирнова Л.М., Таслицкий Л.И. Бионеустойчивость организма в фазе декомпенсации реактивно-токсической стадии перитонита // Таврический медико-биологический вестн. – 2004. - № 2: [Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. “Актуальні проблеми клінічної медицини”]. – С. 171-173. (автором особисто проведені анестезії та лікування хворих, їх обстеження та аналіз отриманих даних, написання статті)

11. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Смирнова Л.М. Анестезиологическое обеспечение в реактивно-токсической стадии перитонита // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2004. - № 2(д): [Матеріали IV Нац. конгресу анестезіологів України, Донецьк, вересень 2004 р.]. – С. 430 – 431. (автором особисто набрано матеріал, виконано його аналіз та написання статті)

12. Горенштейн М.Л. Анестезия при сепсисе у больных с перитонитом // Запорож. мед. журн. – 2005. - № 1. – С. 13 – 15.

13. Горенштейн М.Л. Нарушения кислородного режима при перитоните // Таврический медико-биологический вестн. – 2005. – № 1. – С. 130 – 132.

14. Горенштейн М.Л. Статускоррекция при интенсивной терапии токсической стадии перитонита // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 1. – С. 43 – 47.

15. Горенштейн М.Л. Некоторые особенности метаболических нарушений при абдоминальном сепсисе // Зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя: Дике Поле, 2005. – Вип. 68, кн. 1.: [Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. “Інтенсивна терапія в клініці інфекційних хвороб”]. – С. 255 – 258.

16. Горенштейн М.Л. Интенсивная терапия и восстановление биоустойчивости в реактивной стадии перитонита при абдоминальном сепсисе // Запорож. мед. журн. – 2005. - № 2. – С. 9 – 12.

17. Горенштейн М.Л. Статуспротезирование при интенсивной терапии терминальной стадии перитонита // Запорож. мед. журн. - 2005.- № 3. – С. 130 – 132.

18. Горенштейн М.Л. Дисгидрия, нарушения структурного состояния воды и их фармакокоррекция при экспериментальном перитоните // Укр. морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 15 – 17.

19. Горенштейн М.Л. Динамика кислородного статуса при анестезиологическом обеспечении больных с реактивной стадией перитонита // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 2. – С. 29 – 30.

20. Горенштейн М.Л. Особенности инфузионно-трансфузионной терапии при перитоните // Укр. мед. альманах. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 19 – 20.

21. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Биологические реакции при перитоните и концепция анестезиолого-реанимационной помощи // Біль, знеболювання і

- інтенсивна терапія. – 2005. – № 2. – С. 6 – 15. (автором особисто набрано та проаналізовано клінічний матеріал, написано статтю)
22. Воротынцев С.И., Горенштейн М.Л. Транслокация кишечной флоры при перитоните // Зб. наук. праць ЗДІУЛ. – Запоріжжя: Дике Поле, 2000. – Вип. 61. – С. 22. (автором особисто проведено аналіз результатів експерименту та написання роботи)
23. Горенштейн М.Л. Интегративная анестезиолого-реанимационная помощь при распространенном перитоните // Материалы межобл. науч.-практич. конф. “Интегративная медицина и здравоохранение” / Под ред. М.В. Шагинянц, Г.И. Резниченко, Г.А. Шифрина. – Запорожье: Дикое Поле, 2002. – С. 29 – 34.
24. Горенштейн М.Л. Анестезиологическое обеспечение больных с перитонитом в фазе компенсации реактивно-токсической стадии // Зб. наук. праць ЗДІУЛ. – Запоріжжя: Дике Поле, 2002. – Вип. 63. – С. 56 – 64.
25. Шифрин Г.А., Борзенко В.Г., Горенштейн М.Л. Анестезиологическое обеспечение абдоминальной хирургии // Материалы межобл. науч.-практич. конф. “Интегративная медицина и здравоохранение” / Под ред. М.В. Шагинянц, Г.И. Резниченко, Г.А. Шифрина. – Запорожье: Дикое Поле, 2002. – С. 153 – 158. (автором особисто узагальнені літературні данні, описано результати власних досліджень, сформульовано рекомендації щодо ургентної анестезіології)
26. Горенштейн М.Л. Особенности патогенеза распространенного гнойного перитонита в фазе компенсации реактивно-токсической стадии // Зб. наук. праць ЗДІУЛ. – Запоріжжя: Дике Поле, 2002. – Вип. 63. – С. 64 – 68.
27. Горенштейн М.Л. Сепсис і гострий гнійний перитоніт // Интегративна трансфузійна медицина: Концептуальне керівництво / Шифрін Г.А., Милиця М.М., Луценко Н.С., Андреев С.І. – 2-е вид., доп. – Запоріжжя: Просвіта, 2002. – С. 57– 59.
28. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л., Борзенко В.Г. Интегративное трансфузионное обеспечение // Материалы межобл. науч.-практич. конф. “Интегративная медицина и здравоохранение” / Под ред. М.В. Шагинянц, Г.И. Резниченко, Г.А. Шифрина. – Запорожье: Дикое Поле, 2002. – С. 158 – 164. (автором особисто узагальнені літературні дані, на основі власного матеріалу описано особливості технологій щодо ургентної анестезіології)
29. Горенштейн М.Л. Дисгідрія та структурний стан води тіла при експериментальному перитоніті // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2004. - № 1: [Матеріали Всеукраїнської конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”, Тернопіль, червень 2004 р.]. – С. 31 – 34.
30. Горенштейн М.Л., Горбачёв С.В. Сравнительная оценка изменений гемодинамики при перитоните различной тяжести // Зб. наук. праць ЗМАПО. – Запоріжжя: Дике Поле, 2004. – Вип. 65. – С. 50-55. (автором особисто виконано анестезії, обстеження хворих, аналіз матеріалу та написання статті)
31. Шифрин Г.А., Горенштейн М.Л. Восстановление биоустойчивости при перитоните // Материалы Всерос. науч.-практич. конф. “Актуальные вопросы современной клинической медицины”. – Белгород: ГП “Белгородская областная

типографія”, 2005. – С. 312 – 317. (автором особисто набрано клінічний матеріал, виконано його аналіз та написання статті)

32. Пат. 4397 Україна, МКІ⁷ А61М1/00. Спосіб лікування хворих на перитоніт у реактивній стадії / Горенштейн М.Л., Шифрін Г.А. // Промислова власність. Офіційний бюлетень. – 2005. - № 1. – С. 5.54 – 5.55. (автором особисто проведено патентний пошук, написано опис винаходу)

33. Пат. 5101 Україна, МКІ⁷ А61М1/00. Спосіб лікування хворих на перитоніт у токсичній стадії / Шифрін Г.А., Горенштейн М.Л. // Промислова власність. Офіційний бюлетень. – 2005. - № 2. – С. 5.45. (автором особисто проведено патентний пошук, написано опис винаходу)

АНОТАЦІЯ

Горенштейн М.Л. Механізми порушень та можливості відновлення біологічної цілісності організму при анестезіологічному забезпеченні та інтенсивній терапії хворих на розповсюджений гнійний перитоніт (клініко-експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.30 – анестезіологія та інтенсивна терапія. – Дніпропетровська державна медична академія, Дніпропетровськ, 2005.

Дисертація присвячена актуальній медичній проблемі – анестезіолого-реанімаційному забезпеченню хворих на розповсюджений гнійний перитоніт. Експериментальні дослідження виконані на 84 щурах (13 серій), клінічні – на 129 хворих (4 групи).

Експериментально досліджені порушення структурного стану води тканин при перитоніті, показано їх роль в патогенезі та вивчено можливості фармакологічної реструктуризації. Визначено вплив деяких засобів, що використовуються в анестезіолого-реанімаційній практиці, на транслокацію кишечної флори в процесі розвитку експериментального перитоніту.

В клініці виконано поглиблене дослідження біологічних реакцій при перитоніті і визначено 8 фаз перебігу цих реакцій, що слугувало підґрунтям для розробки концепції відновлення біологічної цілісності організму при перитоніті. Відповідно до стадій перитоніту, тяжкості септичного процесу та фаз порушень біологічної цілісності, розроблено 4 варіанти програм передопераційної підготовки, анестезіологічного забезпечення та післяопераційної інтенсивної терапії. Застосування запропонованого підходу забезпечило виключення летальності в реактивній стадії перитоніту, зменшення летальності до 8,9% в токсичній стадії і до 31,6% в термінальній стадії розповсюдженого гнійного перитоніту.

Ключові слова: *розповсюджений гнійний перитоніт, біологічна цілісність організму, кисневий статус, анестезіологічне забезпечення, інтенсивна терапія, структурний стан води організму, транслокація кишечної флори*

АННОТАЦИЯ

Горенштейн М.Л. Механизмы нарушений и возможности восстановления биологической целостности организма при анестезиологическом обеспечении и интенсивной терапии больных распространённым гнойным перитонитом (клинико-экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.30 – анестезиология и интенсивная терапия. – Днепропетровская государственная медицинская академия, Днепропетровск, 2005.

Диссертация посвящена актуальной медицинской проблеме – лечению больных с распространённым гнойным перитонитом (РГП). Цель работы – улучшение результатов лечения РГП путём поиска новых методологических подходов к повышению адекватности анестезиологического обеспечения (АО) и интенсивной терапии (ИТ) на основе углублённого изучения общебиологических реакций организма.

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение актуальной научной проблемы – лечения распространённого гнойного перитонита (РГП), что позволило разработать новый концептуальный подход к восстановлению биологической целостности организма (БЦО) при РГП. Этот подход проявляется в раскрытии общебиологических основ динамики септического процесса при РГП как патогенетической базы развития абдоминального сепсиса (АС). Проведено комплексное исследование значения изменений структурного состояния воды тканей и интенсивности транслокации кишечной флоры в патогенезе РГП; изучена роль направленной фармакокоррекции, инфузионных и наркотических средств в условиях антиноцицептивного обезболивания; разработаны, в зависимости от вида биологических реакций организма, тяжести септического процесса и стадии РГП, фазово-ориентированные схемы предоперационной подготовки, анестезии и программы послеоперационной интенсивной терапии, что позволило улучшить результативность лечения больных с РГП.

Экспериментальные исследования проведены на 84 крысах (13 серий), клинические – на 129 больных, которые были распределены на 4 группы в зависимости от стадии РГП, тяжести абдоминального сепсиса (АС) и степени нарушений биологической целостности организма (БЦО).

В эксперименте впервые определён характер изменений структурного состояния воды в тканях. Установлено, что развитие перитонита сопровождается значительными изменениями структурного состояния воды в тканях мозга, сердца, лёгких, печени, селезёнки, тонкой кишки и почек. Реактивная стадия РГП характеризуется увеличением свободной и уменьшением связанной фракции воды на 8 – 15% в тканях разных органов. В терминальной стадии РГП происходят противоположные изменения: удельный вес свободной воды снижается, а связанной – резко возрастает, на 39 – 47%. Эти факты важны для понимания как патогенеза ПОН, так и механизмов развития гипоэргаза, повышающего устойчивость к гипоксии

в терминальной стадии РГП. Реструктуризация состояния воды в тканях происходит под воздействием направленной фармакокоррекции. Наиболее привлекательным для клинического применения оказалось сочетание кордарона с допамином, которое на 29 – 41% уменьшает содержание связанной воды в разных органах. Применение оксibuтирата Na с калипсолом и перфторана в процессе развития терминальной стадии экспериментального перитонита повышает транслокацию кишечной флоры (ТКФ) в брыжеечные лимфоузлы и печень в 10 и более раз. Введение ХАЕС-стерила не изменяет ТКФ.

В клинике впервые, на основе статусметрии и принципов интегративной медицины, изучены и охарактеризованы биологические реакции организма у больных при РГП. Установлена последовательность восьми фаз их развития при восстановлении биоустойчивости в процессе лечения. В реактивной стадии РГП при дисфункции БЦО таких фаз 4; при развитии начальной недостаточности – 5 фаз; в токсической стадии РГП при выраженной недостаточности БЦО – 6 фаз; в терминальной стадии РГП с несостоятельностью БЦО, которая проявляется ПОН и септическим шоком, – 8 фаз. Установлено, что восстановление БЦО при РГП отличается не только количеством фаз, но и продолжительностью одной и той же фазы, что зависит от тяжести АС и РГП. Впервые охарактеризована взаимосвязь нарушений БЦО и патогенеза перитонита. Исходя из полученных данных о биологических реакциях организма, создана концепция восстановления БЦО при АО и ИТ больных с перитонитом. На основе новой концепции, соответственно стадиям РГП, тяжести АС и видам нарушений БЦО, разработана система анестезиолого-реанимационной помощи, которая включает 4 варианта технологий предоперационной подготовки, АО и послеоперационной ИТ. Технологии предоперационной подготовки позволяют сократить её продолжительность до 1 часа и ускорить выполнение хирургической санации гнойного очага. Технологии АО, благодаря дифференцированному применению антиноцицептивных препаратов и средств нейровегетативной защиты, устраняют гипометаболический эффект наркоза, предупреждают стресс-повреждающие реакции на операционную травму и оптимизируют посленаркозное восстановление. Программы послеоперационной ИТ также применяются дифференцированно: *статусстабилизация* – у больных с дисфункцией БЦО в реактивной стадии РГП; *энергоресуститация* – при развитии начальной недостаточности БЦО и АС в реактивной стадии РГП; *статускоррекция* – в токсической стадии РГП при выраженной недостаточности БЦО и тяжёлом АС; *статуспротезирование* – в терминальной стадии РГП с несостоятельностью БЦО, ПОН и септическим шоком.

Разработанная система анестезиолого-реанимационной помощи и технологии её реализации позволяют избежать летальности в реактивной стадии РГП, уменьшить вдвое летальность в токсической стадии и на 21,2% – в терминальной стадии РГП.

Ключевые слова: *распространённый гнойный перитонит, биологическая целостность организма, кислородный статус, анестезиологическое обеспечение,*

интенсивная терапия, структурное состояние воды организма, транслокация кишечной флоры

SUMMARY

Gorenshteyn M.L. Mechanisms of disturbance and possibilities for recovery of biological integrity of human organism during anesthetic management and intensive care of patients with extensive peritonitis (clinical-experimental research). – Manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Doctor's of Medical Sciences in speciality 14.01.30 - anesthesiology and intensive care. – Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, 2005.

Doctorate thesis is devoted to the medical problem of current importance – anesthetic and reanimation management of extensive peritonitis patients. Experimental investigations were carried out on 84 rates (13 series), clinical research – on 129 patients (4 groups).

Experimentally researched are disorders of structural water state of tissues in peritonitis, described is their role in pathogenesis and studied are restructuring resources. Determined is the influence of certain agents, used for anesthetic and reanimation management, on translocation of intestinal flora in the process of experimental peritonitis development. An in-depth research of biological reactions in peritonitis was carried out in the clinic. Defined are 8 phases of these reactions' processing, which served as a base for development of recovery concept of biological integrity of human organism in peritonitis. In accordance with peritonitis stage, severity of septic process and phase of disturbance of biological integrity, developed are 4 programs for preoperative preparation, anesthetic management and postoperative intensive care. Application of proposed methods excluded mortality in reactive phase of peritonitis, ensured decrease of lethality down by 2 times in toxic stage and down by 21,2% in terminal stage of extensive purulent peritonitis.

Key words: *extensive purulent peritonitis, biological integrity of organism, oxygen status, anesthetic management, intensive care, water structural state of organism, translocation of intestinal flora*

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AЗ – анестезіологічне забезпечення

АС – абдомінальний сепсис

БЦО – біологічна цілісність організму (стан структурно-функціональної єдності)

ЕС – енергетичний статус організму (інтенсивність поглинання O₂, необхідне для продукції вільної енергії і АТФ, що визначає стан БЦО)

ЗАС – загальний адаптаційний синдром

ІТ – інтенсивна терапія

К – критичність порушень енергетичного статусу організму, %

КІТС – клінічний індекс тяжкості статусу організму, %

КПд – кисневий пульс доставки, мл·скор.⁻¹

КПп – кисневий пульс поглинання, мл·скор.⁻¹

НОК – напружений об'єм крові (відповідність об'єму та ємності судинної системи)

ПКР – показник кисневого режиму, ум. од (збалансованість СТО₂ та ПО₂)

ПО₂ – поглинання кисню, мл·хв⁻¹·м⁻²

РГП – розповсюджений гнійний перитоніт

рН – зворотній логарифм концентрації іонів водню у крові

СІ – серцевий індекс, л·хв⁻¹·м⁻²

СТО₂ – системний транспорт кисню, мл·хв⁻¹·м⁻²

ТКФ – транслокація кишечної флори

У – ступінь порушень ресурсозабезпечення енергетичних потреб організму, %

хL – надлишок лактату, ммоль·л⁻¹

ЦВТ – центральний венозний тиск, мм вод. ст.

ЧСС – частота серцевих скорочень, сек⁻¹

Відповідальний за випуск: д.мед.н., доцент Кобеляцький Ю.Ю.
Підписано до друку 15.06.2005 р.
Формат 60x84 1/16
Умов. друк. арк. 1,6
Тираж 100 прим. Замовл. № 1429 від 15.06.05

Віддруковано в типографії „ДИВО”, ПП Резнікова О.А.
(Св-во № 25489551Ф0140308 від 02.10 2001 р.)
м. Запоріжжя, пр. Леніна, 105, оф. 110, тел: (0612) 62-53-64