

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ПАВЛЮЧЕНКО ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ

УДК: 616-036.882-089.8

ДИСЕРТАЦІЯ

**ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ
У ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ МУЛЬТИОРГАННИХ
ОПЕРАЦІЙ**

Спеціальність 222 – Медицина
(Галузь знань 22 – Охорона здоров'я)

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів містять посилання на відповідне джерело

_____ Павлюченко О.С.

Науковий керівник: Крутько Євгеній Миколайович, доктор медичних наук,
доцент

Харків – 2023

АНОТАЦІЯ

Павлюченко О. С. Індивідуалізація тактики інтенсивної терапії ентеральної недостатності в онкологічних хворих у післяопераційному періоді після мультиорганних операцій. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (галузь знань 22 – Охорона здоров'я). – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2023.

Дослідження присвячене вивченню та теоретичному обґрунтуванню нових рішень питання діагностики та методів інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності (СЕН) в онкологічних хворих після мультиорганних оперативних втручань у ранньому післяопераційному періоді, спрямованих на зменшення кількості післяопераційних ускладнень і зниження летальності в разі зазначеного синдрому.

Мета дослідження. Підвищення ефективності інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій унаслідок індивідуалізації способів діагностики та методів інтенсивної терапії.

Для досягнення цієї мети було сформульовано такі завдання.

1. Вивчити терміни й частоту розвитку синдрому ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій.

2. Вивчити прогностичне значення ступеня синдрому ентеральної недостатності для результатів лікування онкологічних хворих після мультиорганних операцій.

3. Обґрунтувати застосування методики адаптивно-індивідуалізованої електрохімічної детоксикації на основі антисептичних розчинів у хворих із синдромом ентеральної недостатності внаслідок їх введення через трансназальний зонд.

4. Вивчити характер ускладнень і причини летальності в онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності, розробити та впровадити нові способи його профілактики та інтенсивної терапії.

5. Провести порівняння летальності та часу реабілітації за результатами впровадження в практику нових методів інтенсивної терапії у хворих із синдромом ентеральної недостатності та розробити алгоритми його діагностики та інтенсивної терапії в ранньому післяопераційному періоді.

Визначено, що найбільша частота розвитку СЕН трапляється у хворих з операціями на органах черевної порожнини, що становить майже 90 % усіх оперативних втручань. Розвиток СЕН у разі операцій на черевній порожнині відзначається з першої доби післяопераційного періоду. СЕН при операціях на грудній порожнині та органах середостіння констатують лише у 25 % хворих на 3–5 добу післяопераційного періоду.

1-й ступінь СЕН був виявлений у середньому у 10,3 % хворих з операціями на органах грудної клітки та середостіння, а у хворих з операціями на органах черевної порожнини (ОЧП) — приблизно у 55,4 %. 2-й ступінь СЕН був виявлений у хворих з операціями на ОЧП у 29,2 % випадках, а 3-й ступінь СЕН — у хворих з операціями на ОЧП у 5,1 %.

Впровадження в інтенсивну терапію методики електрохімічної детоксикації та розробленого нами діагностично-лікувального алгоритму дало змогу знизити показники патогенного кишкового біоценозу. У процесі застосування гіпохлориту натрію (ГХН) уже на першу добу вміст *E. coli* в основній групі знизився на 57,5 %, *Enterococcus faecalis* — у 2,4 рази. Наприкінці періоду спостереження вміст *Staph. xylosus* в основній групі знизився на 84,3 %, а *Candida lusitaniae* та *Candida spp.* — на 98,3 %. Вміст *Enterobacter agglomerans* знизився вдвічі в основній групі та зріс в 1,5 рази в групі порівняння. Вміст *Staphilococcus haemolyticus* та *Staphilococcus aureus* знизився в 1,5 рази.

На підставі вивчення порушень, що відбуваються внаслідок СЕН, розроблено новий алгоритм діагностики та інтенсивної терапії в онкологічних хворих у ранньому післяопераційному періоді після мультиорганних оперативних

втручань, а саме — непряма електрохімічна детоксикація (НЕХД) розчином ГХН у концентрації 300 мг/л та 600 мг/л. Об'єм інфузії першого розчину 400 мл (тривалість лікування 7–10 днів, залежно від тяжкості процесу й результатів мікробіологічних, клінічних, біохімічних досліджень). Пріоритет застосування — СЕН 2 ступеня. Об'єм інфузії другого розчину — 400 мл + 1,0 мл 3 % пероксиду водню (тривалість лікування 7–10 днів, залежно від тяжкості процесу й результату мікробіологічних, клінічних, біохімічних досліджень). Пріоритет застосування — СЕН 2-3 ступеня. Розчини вводяться через гастроінтестинальний зонд у вигляді краплинної інфузії, що є ефективним способом інтенсивної терапії порушень функцій шлунково-кишкового тракту (ШКТ), забезпечуючи зниження ризику розвитку СЕН у післяопераційному періоді на 55 % та зростання стабільності гемодинаміки у 2,4 рази, зменшення тяжкості стану за АРАСНЕ II на 5,7 %. Розроблений алгоритм створив можливість знизити перебування хворих у палаті інтенсивної терапії з $19,8 \pm 3,2$ діб до $12,4 \pm 2,7$ діб ($p < 0,05$). Рівень свідомості за шкалою Глазго підвищився із $6,7 \pm 0,5$ до $12,5 \pm 0,7$ балів ($p < 0,05$) у разі оперативних втручаннях на ОЧП, а при операціях на ОГК та середостінні — з $8,9 \pm 0,7$ до $14,3 \pm 0,5$ балів ($p < 0,05$). Тим самим обґрунтовано комплексне використання та впровадження алгоритму діагностики та інтенсивної терапії у хворих із СЕН, яке дало змогу знизити летальність в 1,2 раза ($p < 0,05$); розвиток гепаторенального синдрому — в 1,2 рази ($p < 0,05$); розвиток СПОН — у 2,7 рази ($p < 0,05$).

Використання розробленого нами алгоритму діагностики та інтенсивної терапії доступно в будь-якій лікувальній установі надає допомогу онкологічним хворим. Він створює можливість знизити перебування хворих у палаті інтенсивної терапії з $19,8 \pm 3,2$ діб до $12,4 \pm 2,7$ діб, покращити рівень свідомості за шкалою Глазго із $6,7 \pm 0,5$ до $12,5 \pm 0,7$, зменшити тяжкість стану за АРАСНЕ II на 5,7 % що суттєво знижує витрати на лікування.

Ключові слова: ентеральна недостатність, інтенсивна терапія, розширені операції, комбіновані операції, синдром ендогенної інтоксикації, онкологічні хворі.

SUMMARY

Pavlyuchenko OS Individualization of tactics of intensive care of enteral insufficiency in cancer patients in the postoperative period after multi-organ surgery. – Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertations for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.30 – Anesthesiology and Intensive Care.- SI Institute of Medical Radiology, Oncology. S.P. Grigorieva National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2023.

The aim of the work is to increase the efficiency of intensive care of enteral insufficiency in cancer patients after multi-organ operations by individualization of diagnostic methods and methods of intensive care.

The dissertation theoretically substantiates and presents a new solution to the diagnosis and method of intensive care of enteric insufficiency syndrome in cancer patients after multiorgan surgery in the early postoperative period, aimed at reducing the number of postoperative complications and reducing mortality in this syndrome.

It is determined that the highest frequency of enteral insufficiency is found in patients with operations on the abdominal organs, which is about 90 % of all surgical interventions. The development of SEN during operations on the abdominal cavity is observed from the first day of the postoperative period. The development of SEN during operations on the thoracic cavity and mediastinal organs is observed in 25 % of patients on 3 – 5 days of the postoperative period.

Grade 1 SEN was detected in an average of 10.3 % of patients with operations on the chest and mediastinum, and in patients with operations on OCP about 55.4 %. Grade 2 SEN was detected in patients with OCP surgery in 29.2 % of cases, and Grade 3 SEN in patients with OCP surgery in 5.1 %.

The introduction of the technique of electrochemical detoxification and the diagnostic and treatment algorithm developed by us in intensive care allowed to reduce the indicators of pathogenic intestinal biocenosis. With the use of sodium hypochlorite on the first day the content of *E. coli* in the main group decreased by 57.5 %, *Enterococcus faecalis* – 2.4 times. At the end of the observation period, the contents of *Staph. xylosus* in the main group fell by 84.3 %, and *Candida lusitanae* and *Candida spp.* at 98.3 %. In the case of *Enterobacter agglomerans*, the rate decreased twice in the main group and increased 1.5 times in the comparison group. *Staphylococcus haemolyticus*; *Staphylococcus aureus* decreased by 1.5 times.

Based on the study of disorders that occur as a result of SEN, a new algorithm for diagnosis and intensive care in cancer patients in the early postoperative period after multiorgan surgery, namely NEHD sodium hypochlorite solution at a concentration of 300 mg/l. The volume of infusion is 400 ml (duration of treatment 7-10 days depending on the severity of the process and the result of microbiological, clinical, biochemical studies). Priority of application is enteric insufficiency of 2 degrees.

And the concentration of 600 mg/liter. The volume of infusion is 400 ml + 1.0 ml of hydrogen peroxide 3 % (duration of treatment 7-10 days depending on the severity of the process and the result of microbiological, clinical, biochemical studies). Priority of application enteric insufficiency of 3-4 degrees.. administered through a gastrointestinal tube in the form of a drip infusion, which is an effective method of intensive care for gastrointestinal disorders, which reduces the risk of SEN in the postoperative period by 55 %, increases hemodynamic stability in 2 , 4 times, reduction in the severity of the condition under APACHE II by 5.7 %. The developed algorithm allowed to reduce the stay of patients in the intensive care unit from 19.8 ± 3.2 days to 12.4 ± 2.7 days. Improving the level of consciousness on the Glasgow scale from 6.7 ± 0.5 to 12.5 ± 0.7 in surgical interventions x on OCP, and in operations on OGK and mediastinal – from 8.9 ± 0.7 to 14.3 ± 0.5 points. Thus, the complex use and implementation of the algorithm of diagnosis and intensive care in patients with SVPV, which allowed to reduce mortality by 1.2 times ($P \leq 0.05$); development of hepatorenal syndrome – 1.2 times ($P \leq 0.05$); development of SPON – 2.7 times ($P \leq 0.05$).

The use of the algorithm of diagnostics and intensive care developed by us is available in any medical institution that provides care to cancer patients. It will reduce the stay of patients in the intensive care unit from 19.8 ± 3.2 days to 12.4 ± 2.7 days. Improve consciousness on the Glasgow scale from 6.7 ± 0.5 to 12.5 ± 0.7 , reduce the severity of APACHE II by 5.7 %, which significantly reduces treatment costs.

Key words: enteral insufficiency, intensive care, extended operations, combined operations, endogenous intoxication syndrome, cancer patients.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, **Павлюченко ОС**. Особливості інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020; 28 (1): 34–39. <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2020>. (*Особистий внесок здобувача — ідея дослідження, літературний пошук, набір та опрацювання результатів дослідження, узагальнення і підготовка до друку*).

2. Крутько ЄМ, Пилипенко СО, **Павлюченко ОС**. Застосування електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29 (2): 52–61. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.52-61>. (*Особистий внесок здобувача — ідея дослідження, літературний пошук, набір та опрацювання результатів дослідження, узагальнення і підготовка до друку*).

3. **Павлюченко ОС**, Крутько ЄМ, Матвеєнко МС, Пилипенко СО, Подрез ЕВ., Шульга МВ, Шульга ЕВ. Корекція гепаторенального синдрому за допомогою непрямой електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих на фоні ентеральної недостатності після мультиорганних операцій. Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44: 65–75. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-05. (*Особистий внесок здобувача — ідея дослідження, літературний пошук, набір та опрацювання результатів дослідження, узагальнення і підготовка до друку*).

4. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, **Павлюченко ОС**, Пилипенко СО, Матвеєнко МС. Вплив ентерального введення гіпохлориту натрію на манізми запалення і гемостаз у онкологічних хворих з синдромом ентеральної недостатності після мультиорганних операцій. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023; 31(1): 60–69. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.60-69> (*Особистий внесок здобувача — ідея*

дослідження, літературний пошук, набір та опрацювання результатів дослідження, узагальнення і підготовка до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Крутько ЄМ, ***Павлюченко ОС***. Застосування методу непрямой електрохімічної детоксикації в поєднанні з подовженою епідуральною анестезією в післяопераційному періоді при синдромі ентеральної недостатності у онкологічних хворих. Актуальні та перспективні напрямки клінічної онкології: науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 жовтня 2019 р. С. 22.

6. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, ***Павлюченко ОС***. Використання гіпохлориту натрію у хворих післямультиорганної операцій з синдромом ентеральної недостатності в післяопераційному періоді. Сучасні тенденції інтенсивної терапії онкорадіології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24 квітня 2020 р. С. 61.

Наукові праці, які додатково відбтвають наукові результати дисертації

7. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, ***Павлюченко ОС***. Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань Патент № 122656 Україна, 2020, Бюл. № 23.

8. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, Пилипенко СО, ***Павлюченко ОС***, Мітряєва НА, Мазник НО, Храмцов РЄ. Індивідуалізації тактики інтенсивної терапії у онкохворих після мультиорганних операцій. Харків : Друкарня Мадрид; 2020. 127 с.

9. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, Пилипенко СО, ***Павлюченко ОС***. Профілактика та технології інтенсивної терапії поліорганної дисфункції. Харків: ДУ «ІМРО НАМН України»; 2022. 180 с.

ЗМІСТ

Перелік умовних позначень	12
Вступ	13
Розділ 1. Синдром ентеральної недостатності. Патогенез, клініко-діагностичні критерії в онкологічних хворих після мультиорганних операцій	22
1.1 Загальна характеристика синдрому ентеральної недостатності та ендотоксикозу	22
1.2 Механізми розвитку синдрому ентеральної недостатності	27
1.3 Клініко-патофізіологічні особливості синдрому ентеральної недостатності	29
1.4 Синдром ентеральної недостатності та ендотоксикоз	33
1.5 Значення СЕН у розвитку синдрому системної запальної реакції та поліорганної недостатності	36
1.6 Сучасні можливості діагностики синдрому ентеральної недостатності при травматичній хворобі	38
1.7 Сучасні підходи до профілактики та лікування синдрому ентеральної недостатності	39
1.8 Використання гіпохлориту натрію	50
Резюме	54
Розділ 2. Матеріали та методи дослідження	57
2.1 Характеристика клінічного матеріалу	57
2.2 Методи дослідження	63
Розділ 3. Діагностика синдрому та ступенів ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій	74
3.1 Дослідження кардіогемодинаміки при використанні стандартної терапії	74
3.2. Характеристика термінів та частоти розвитку синдрому ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій	76

3.3	Прогностичне значення ступеня ентеральної недостатності для профілактики та лікування ускладнень мультиорганних операцій в післяопераційному періоді.....	77
3.4	Порушення системи гемостазу в онкологічних хворих після мультиорганних операцій із синдромом ентеральної недостатності.....	80
3.5	Синдром ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій та ендогенна інтоксикація.....	83
3.6	Гепаторенальний синдрому як ланка СПОН у зв'язку з гемостазом та токсемією.....	86
Розділ 4 Особливості інтенсивної терапії у хворих із синдромом ентеральної недостатності за допомогою методу електрохімічної детоксикації.....		
4.1	Оптимізація лікування ентеральної недостатності.....	95
4.2	Алгоритм адаптивної інтенсивної терапії хворих із синдромом ентеральної недостатності в ранньому післяопераційному періоді.....	102
4.2	Летальність при СЕН, залежно від особливостей перебігу післяопераційного періоду після мультиорганних оперативних втручань в онкологічних хворих.....	110
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....		113
ВИСНОВКИ.....		121
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		126
ДОДАТОК А.....		147
ДОДАТОК Б.....		149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЧТЧ	– активований частковий тромбoplastиновий час
ВАІТ	– відділення анестезіології та інтенсивної терапії
ГХН	– гіпохлорит натрію
ЕХ	– ентеральне харчування
ІМТ	– індекс маси тіла
ОМП	– окружність м'язів плеча
ОЦК	– об'єм циркулюючої крові
ОЧП	– органи черевної порожнини
РФМК	– розчин фібрин-мономерного комплексу
САТ	– середній артеріальний тиск
СВПВ	– синдром верхньої порожнистої вени
СЕН	– синдром ентеральної недостатності
СКН	– синдром кишкової недостатності
СПОД	– синдром поліорганної дисфункції
ССЗВ	– синдром системної запальної відповіді
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії
ТШЖС	– товщина шкірно-жирової складки в середній третині плеча
ЦВТ	– центральний венозний тиск
ШВЛ	– штучна вентиляція легень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
APACHE II	– Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
SOFA	– Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment

ВСТУП

Актуальність теми. Рак з останнім часом вражає все більшу кількість людей. За даними ВООЗ, щороку захворює приблизно 10 млн осіб. Як стверджує ВООЗ, смертність від раку до 2030 року зросте на 45 % в порівнянні з рівнем за останні 10 років [1].

В Україні смертність від онкологічної патології є на другому місці після серцево-судинних захворювань. За темпами поширення онкологічної патології Україна посідає друге місце поміж держав Європи. Щороку в Україні рак виявляється в 150 000 людей, водночас смертність від раку становить 90 тис. пацієнтів на рік. Кожну годину в країні рак діагностується у 20 пацієнтів, рівно половина щогодини помирає від злоякісних захворювань, за такої умови 35 % — це особи працездатного віку. За останнє десятиліття кількість онкологічних пацієнтів збільшилася приблизно на 25 %. Групою ризику залишаються люди після 50 років [2].

Ентеральна недостатність (ЕН) — це синдром, який виникає в післяопераційному періоді після мультиорганних операцій та призводить до порушення обміну речовин, а надалі зумовлює зростання ендогенної інтоксикації, синдрому системного запалення, абдомінального сепсису та септичного шоку й часто є тою кінцевою ланкою танатогенезу, яка визначає летальність. У разі ЕН порушується базова функціональна активність кишечника, і з'являються патологічні стани, вельми небажані в прогностичному плані, зокрема, порушення бар'єрної функції. Це потребує уваги, тому що відіграє важливу роль в ініціації та подальшому розвитку синдрому поліорганної дисфункції (СПОД) як системного процесу, медіаторами якого є ендогенні токсичні чинники, дія яких безпосередньо не пов'язана з онкологічним процесом, але не виключається, що останній сприяє посиленню метаболічних розладів і функціонального стану шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [3].

Як і раніше, актуальним та мало вивченим напрямом у проблемі ЕН залишається аспект своєчасної діагностики ступеня вираженості ендотоксикозу, а також адекватне оцінювання динаміки ендогенної інтоксикації в

післяопераційному періоді. Залишаються відкритими питання застосування антисептичних розчинів у просвіті кишкової трубки та їхній вплив на прогноз та регулювання процесів пошкодження механізмів саморегуляції та самозахисту організму. Формування складного комплексу патогенетичних ланок ЕН, які витікають одна за одною, та їхній тісний взаємозв'язок, який призводить до порочного кола септичних ускладнень, ставить таке завдання: впливаючи на основні ланки патогенезу, максимально ефективно за допомогою лікувальних заходів розірвати це порочне коло прогресування транслокації та ендотоксикозу [4].

До теперішнього часу відсутній загальноприйнятий алгоритм ведення хворих на ЕН, мало вивчені методи оцінювання проведеної коригувальної терапії, особливо в онкологічних хворих після мультиорганних операцій у післяопераційному періоді.

Отже, не залежно від причин, при сприятливому перебігу патологічного процесу діють загальні механізми, що призводять до СЕН, спричиняючи пошкодження всіх функцій тонкої кишки. У післяопераційному періоді при порушенні моторної функції, що призводить до припинення евакуації вмісту, кишкова трубка може бути своєрідним резервуаром патогенних бактерій та інфекцій. Причина цього полягає в тому, що бактерії, проникаючи через слизовий бар'єр кишкової стінки, можуть, в остаточному підсумку, спричинити сепсис.

У процесі розвитку СПОД більшість хворих перебуває в септичному стані, причиною якого є бактерії зі ШКТ, що проникають крізь бар'єр слизової оболонки і спричиняють розвиток системної інфекції. Цей процес називається бактеріальною транслокацією, що здійснюється насамперед унаслідок колонізації бактеріями шляхом їхньої адгезії до поверхні епітеліальних кліток. Надалі бактерії проникають через слизовий бар'єр і досягають власної пластини, після чого фактично виходять за межі ШКТ [5].

Пероральне застосування антацидів і блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП) призводить до виникнення зайвої колонізації бактеріями в шлунку внаслідок їхньої підвищеної життєдіяльності.

Гіперосмолярні живильні суміші, що вводять ентерально й парентерально, не тільки руйнують нормальну екологію кишкової мікрофлори, але і призводять до розвитку атрофії слизової оболонки з ушкодженням механічної бар'єрної функції кишечника [6].

До пригнічення моторної функції приєднуються рефлекторні порушення кровообігу в кишковій стінці, пригнічується всмоктування, відбувається скупчення рідини в просвіті кишки, оскільки зупиняється її евакуація, до рідини приєднується газ, що надходить, переважно внаслідок аерофагії. Усе це призводить до надлишкового розтягнення петель тонкої кишки [7, 8].

Прогресуюче розтягнення кишкових петель і, як наслідок, підвищення внутрішньопорожнинного тиску, призводить до стійких порушень регіонарного кровообігу, що зумовлено зниженням судинного тону, підвищенням проникності судин зі значущою трансудацією рідини в просвіт перерозтягнутих петель, неминуче рефлекторно з'являється блювота, що призводить до значної втрати травних соків та багатого білком трансудату. Відбуваються порушення водно-електролітного балансу та кислотно-основного стану. Значна втрата рідини та солей, зумовлена як блювотою, так і трансудацією в просвіт кишечника, що призводить до згущення крові, а далі — до гіпогідратації, ішемії та ацидозу.

Гіпоальбумінемія зазвичай спричиняє набряк кишкової стінки, зниження перистальтики, стаз кишкового вмісту, зайвий ріст бактерій та порушення проникності кишкової стінки. Одним із клінічних виявів ЕН є гострі виразки ШКТ. Це пов'язане з порушенням мікроциркуляції в стінці шлунку та тонкої кишки, підвищенням тромбоутворення в дрібних судинах стінки ШКТ, агресивним впливом на слизову оболонку шлунку й кишечника, підвищенням концентрації сечовини й інших агресивних чинників обміну в крові. До виникнення гострих ерозій і виразок ШКТ можуть приводити й епізоди гіпотензії або зниження регіонарної перфузії певних сегментів кишки, що, зі свого боку, можуть стати додатковими воротами для проникнення бактерій та ендотоксинів [9].

Експериментально встановлено, що ендотоксин підвищує проникність кишкової стінки та підсилює бактеріальну транслокацію, що в кінцевому результаті призводить до розвитку тяжкого септичного стану. Оскільки ендотоксемія виникає у хворих із ризиком розвитку СПОД, стає зрозумілим те, що вона і є важливою ланкою, що пов'язує СЕН і СПОД. Основні ланки патогенезу СЕН виявляються кишковим стазом, підвищенням внутрішньокишкового тиску, порушенням мікроциркуляції в кишкочній стінці, гіпоксією, структурно-функціональними змінами в кишкочній стінці [10].

Отже, у процесі розвитку СЕН порушуються основні функції кишечника (ТК): перетравлювальна (секреторна і всмоктувальна), рухово-евакуаторна, імунна, гормональна.

У таких умовах СЕН стає одним із головних джерел утворення токсинів і транслокації їх у гемоциркуляторне русло. Часові межі періодів СЕН досить умовні й можуть змінюватися залежно від характеру і причини його виникнення [11].

У перебігу СЕН доцільно виділити 3 періоди: початковий (перша доба); маніфестний — (1–3 доба); період ускладнень (оборотних і необоротних — 3–7 доба) [12, 13].

За тяжкістю перебігу варто розрізняти СЕН легкого, середнього й тяжкого ступеня. Серед клінічних виявів нами виділені симптоми, найбільш характерні для СЕН, які розділені на загальні, регіонарні й місцеві [14].

Отже, аналіз літературних даних свідчить про те, що СЕН, транслокація кишкових бактерій або ендотоксинів у систему портальної вени або системний кровоток є складовою ланкою СПОД.

Інтенсивна терапія у хворих на ЕН мусить бути ранньою, диференційованою, спадкоємною, комплексною і містити корекцію гемодинамічних порушень і усунення гіперперфузії тканин, забезпечення повноцінної вентиляції легень і необхідного серцевого викиду, боротьбу з гіпоксією та ацидозом [15].

Невідкладні заходи мають бути спрямовані на усунення порушень кровообігу та дихання, нормалізацію функції центральної нервової системи й відновлення нормального плинного обмінних процесів. У комплексі таких заходів основна роль належить медикаментозній корекції, з підвищенням ефективності якої розширюються можливості попередження розвитку СПОД, створюються умови для ранньої і активної хірургічної корекції ушкоджень, що в сукупності з іншими заходами знижує ризик несприятливих виходів і ускладнень у постраждалих з ЕН [16, 17].

Треба_зазначити, що сучасним аспектам інтенсивної терапії СЕН присвячено значну кількість робіт. Детально розроблені і впроваджені в клініку методи збалансованої епідуральної блокади, визначені питання належного обсягу й темпу інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ) з урахуванням тяжкості онкопроцесу, показників системної гемодинаміки і крововтрати [18, 19].

Зважаючи на концепцію патогенезу СЕН, яка, зі свого боку, призводить до утворення стресорних виразок ШКТ, наростання внутрішньочеревного тиску, порушення всмоктування, заходи профілактики мусять бути спрямовані на попередження та ліквідацію місцевих і загальних порушень кровообігу, гіпоксії, гіповолемії, метаболічних розладів, печінково-ниркової та серцево-легеневої недостатності. Одне з основних місць у публікаціях останніх років займає профілактика й лікування ендогенної інтоксикації в постраждалих з ЕН після мультимодальних операцій в онкологічних хворих із використанням методів зв'язування та виведення ендотоксинів. Отже, необхідно підкреслити, що узагальнюючих робіт, присвячених діагностичній, профілактичній та лікувальній тактиці терапії ЕН у доступній літературі недостатньо, а опубліковані дані досить суперечливі.

Назріла необхідність удосконалення тактики інтенсивної терапії. Розв'язання зазначеної проблеми потребує наукового обґрунтування вибору пріоритетних напрямів і застосування сучасних технологій для діагностики, профілактики й інтенсивної терапії в післяопераційному періоді в онкологічних

хворих, ускладненого розвитком СЕН, відповідно до особливостей і патогенетичних закономірностей його перебігу.

Усе зазначене зумовило вибір напряму й доцільність проведення цього наукового дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», та є фрагментом наукової роботи за темою: «Індивідуалізація тактики інтенсивної терапії ентеральної недостатності в онкохворих у післяопераційному періоді» (№ державної реєстрації 0119U102064).

Мета дослідження: Підвищення ефективності інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій унаслідок індивідуалізації способів діагностики та методів інтенсивної терапії.

Для досягнення поставленої мети необхідно було розв'язати **такі завдання:**

1. Вивчити терміни й частоту розвитку синдрому ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій.

2. Вивчити прогностичне значення ступеня ентеральної недостатності для результатів лікування онкологічних хворих після мультиорганних операцій.

3. Обґрунтувати застосування методики адаптивно-індивідуалізованої електрохімічної детоксикації на основі антисептичних розчинів у хворих із синдромом ентеральної недостатності шляхом введення їх через трансназальний зонд.

4. Вивчити характер ускладнень і причини летальності в онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності, розробити та впровадити нові способи його профілактики та інтенсивної терапії.

5. Провести порівняння летальності та часу реабілітації за результатами впровадження в практику нових методів інтенсивної терапії у хворих із синдромом ентеральної недостатності та розробити алгоритми його діагностики та інтенсивної терапії в ранньому післяопераційному періоді.

Об'єкт дослідження. Синдром ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій.

Предмет дослідження. Методи індивідуалізованої тактики інтенсивної терапії ентеральної недостатності в післяопераційному періоді в онкологічних хворих з ентеральною недостатністю на підставі даних клінічно-лабораторних, інструментальних та мікробіологічних методів обстеження.

Методи дослідження. Комплекс загальноклінічних, лабораторних, інструментальних та аналітико-статистичних досліджень.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше визначено залежність прояви ускладнень у післяопераційному періоді в онкологічних хворих після мультиорганних операцій від ступеня ентеральної недостатності.

Уперше розроблені способи лікування ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій за допомогою препаратів бактерицидної та бактеріостатичної дії при їхньому введенні через назоінтестинальний зонд.

Уперше доведено існування взаємозв'язку між ступенем транслокації мікроорганізмів та колонізації в просвіті кишкової трубки через кишковий бар'єр та концентрацією антисептичних препаратів.

Уперше розроблено індивідуалізований спосіб виявлення та лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань та алгоритм інтенсивної терапії ентеральної недостатності в онкологічних хворих у післяопераційному періоді після мультиорганних та циторедуктивних операцій.

Практичне значення одержаних результатів. Використання розробленого індивідуалізованого алгоритму інтенсивної терапії СЕН в онкологічних хворих після мультиорганних операцій дає змогу знизити перебування хворих у палаті інтенсивної терапії з $19,8 \pm 3,2$ діб до $12,4 \pm 2,7$ діб ($p < 0,05$), покращити рівень свідомості за шкалою Глазго із $6,7 \pm 0,5$ до $12,5 \pm 0,7$ балів ($p < 0,05$), що суттєво знижує витрати на лікування. Статистично доведено зниження летальності в 1,6 раза та зниження часу реабілітації в 1,8 раза.

На основі результатів дослідження отримано 1 патент України на винахід № 122656, 2020 (Бюл. № 23).

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації впроваджено та використовуються в навчальному процесі й лікувальній практиці: кафедрою хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії ХНУ імені В.Н. Каразіна; відділенням анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМНУ»; відділенням анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України»; відділенням інтенсивної терапії КЗОЗ «Нововодолазька ЦРЛ», відділенням анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, КНП «Люботинська міська лікарня» ЛМР ХО.

Особистий внесок автора. Ідея, мета, завдання та основні напрями роботи розроблялися спільно з науковим керівником д.мед.н., Крутько Є. М. Автор дисертації особисто провів аналітичний огляд джерел наукової літератури, інформаційний пошук, набір клінічного матеріалу, вибір та обґрунтування методів дослідження, статистичне оброблення отриманих даних, здійснив оброблення зібраних первинних даних щодо онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності після мультиорганних оперативних втручань. Здобувач брав безпосередню участь у клінічних та інструментальних обстеженнях тематичних хворих і осіб групи порівняння, самостійно розробив формалізовану карту обліку обстежених хворих і заповнював первинну медичну документацію.

Дисертант розробив алгоритм діагностики та інтенсивної терапії в онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності після мультиорганних оперативних втручань. Автор брав участь у визначенні бактеріологічного вмісту кишечника в онкологічних хворих із СЕН у ранньому післяопераційному періоді після мультиорганних оперативних втручань при застосуванні розчину гіпохлориту натрію (ГХН).

Автор також оформив дисертацію, опублікував статті, доповів за темою дослідження на науково-практичних конференціях.

Дисертант не використовував результати досліджень та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні результати та положення дисертації було подано на міжнародних науково-практичних конференціях: «Сучасні тенденції інтенсивної терапії в онкорадіології» (Харків, 2020); «Актуальні та перспективні напрями клінічної онкології» (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, з яких 3 статті — у наукових фахових виданнях України; 2 статті — у наукових фахових виданнях України, включених до міжнародних наукометричних баз даних; 1 патент на винахід, 2 тез наукових доповідей та 2 монографії.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 155 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 2 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та двох додатків. Список літератури містить 202 джерел (86 — кирилицею, 116 — латиною). Робота ілюстрована 8 рисунками і 17 таблицями.

РОЗДІЛ 1

СИНДРОМ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ. ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКО- ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІСЛЯ МУЛЬТИОРГАННИХ ОПЕРАЦІЙ

1.1 Загальна характеристика синдрому ентеральної недостатності та ендотоксикозу

Виконання мультиорганних оперативних втручань в онкології залишається складною та актуальною проблемою хірургії та інтенсивної терапії у зв'язку з тяжким ендотоксикозом, частими гнійно-септичними ускладненнями та високою летальністю [1, 2, 3, 4, 5].

За сучасними уявленнями, важливим патогенетичним чинником, відповідальним за формування ендогенної інтоксикації, системної запальної відповіді та поліорганної недостатності при мультиорганних та циторедуктивних операціях патології черевної порожнини, грудної клітки та заочеревинного простору є СЕН, що ускладнює післяопераційний період у 30–50 % пацієнтів, попри усунення причин його розвитку [6, 7, 8, 9].

Парез ШКТ є другим за частотою спостережуваних післяопераційних ускладнень, його патогенез досить складний і, ймовірно, має не одну, а декілька причин розвитку [10, 11]. Парез ШКТ значно частіше трапляється після великих абдомінальних операцій, що пов'язано з травмою багатьох рецепторів черевної порожнини, унаслідок чого розвиваються циркуляторні розлади в стінці органів ШКТ, підвищується тонус симпатичної нервової системи з викидом у кров великої кількості катехоламінів [12]. Післяопераційне рефлекторне гальмування моторики розглядається як 1-а стадія СЕН [13].

Синдром ентеральної недостатності (СЕН) — це патологічний симптомокомплекс, що розвивається в післяопераційному періоді після мультиорганних операцій та супроводжується пригніченням моторної,

секреторної, всмоктувальної, бар'єрної функцій кишечника, а кишечник стає основним джерелом інтоксикації та поліорганної недостатності [14–22].

Глиbokі порушення метаболізму, гіпоксія стінки кишки, бактеріальна транслокація, виражені порушення гематоентерального бар'єру, які утворилися внаслідок дисметаболізму, є джерелом ендогенної інтоксикації та пусковим механізмом розвитку поліорганної недостатності й завжди супроводжують СЕН [23, 24, 25].

У 1990 р. Livingston і Passaro визначили кишкову непрохідність як функціональне інгібування пропульсивної активності кишечника незалежно від патогенетичних механізмів. Вони також визначили «післяопераційний ілеус» як неускладнену непрохідність, що розвивається після операції та проходить самостійно впродовж 2–3 днів [20].

Частина закордонних авторів описує шлунково-кишкову недостатність як гастропарез і функціональну кишкову непрохідність із відсутністю толерантності до ентерального харчування [26, 27, 28]. У пацієнтів у критичному стані порушена антродуоденальна координація, що призводить до уповільнення евакуації зі шлунку. У хворих у відділенні реанімації та інтенсивної терапії в ранньому післяопераційному періоді, не тільки після абдомінальних хірургічних втручань, можна спостерігати два «сценарії»: порушення функціональної активності ШКТ (гастроінтестинальну дисфункцію) та морфо-функціональні порушення ШКТ [29, 30].

За даними L. Gianotti зі співавт. [31], шлунково-кишкова недостатність розвивається під час перебування оперованого пацієнта у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ). Упродовж першого тижня перебування парез кишечника зазначено у 80 % хворих. У 20 % парез кишечника в разі деяких захворювань триває понад 7 діб [31].

У пацієнтів зі шлунково-кишкової недостатністю зазначено більш часте виникнення ускладнень, більш висока летальність і тривале перебування у ВРІТ у порівнянні з пацієнтами без шлунково-кишкової недостатності [32].

Деякі автори розглядають СЕН як патологічний симптомокомплекс, що виникає при гострій хірургічній патології та травмах органів черевної порожнини й характеризується стійким порушенням рухової, секреторної, всмоктувальної, бар'єрної та імунної функцій тонкої кишки з виключенням її з проміжного обміну, що створює передумови для незворотних розладів основних показників гомеостазу, коли кишечник стає основним джерелом інтоксикації та розвитку поліорганної недостатності [33, 34, 35].

Більшість авторів нині дотримується визначення СЕН за академіком Савельєвим В.С. (2006): «СЕН — це порушення травної, транспортної та бар'єрної функцій кишечника при гострій хірургічній патології та травмах органів черевної порожнини, унаслідок чого кишечник стає основним джерелом інтоксикації і головною причиною поліорганної недостатності й абдомінального сепсису». Частота розвитку СЕН, що ускладнює післяопераційний перебіг в ургентних хворих становить від 30 до 100 % [36, 37]. У хворих із гострим панкреатитом СЕН розвивається у 18–80 % випадків [38, 39].

Епідеміологія та етіологія СЕН. За уточненими даними Національного канцер-реєстру України (НКР) у 2016 р. було зареєстровано 135 714 нових випадків захворювання на злоякісні новоутворення (ЗН); загальний приблизний показник захворюваності на ЗН складав 375,6 на 100 тис. населення, зокрема, 386,2 — у чоловіків та 366,3 — у жінок [39].

Структура захворюваності та смертності від раку у 2016 р. не зазнала змін у порівнянні з попередніми роками. Найбільшу питому вагу в структурі онкологічної захворюваності чоловічого населення України мали ЗН легені, передміхурової залози, шкіри, шлунка та товстої кишки (загалом 56,3 %), у жінок

— ЗН молочної залози, шкіри, тіла та шийки матки й колоректальний рак (59,3 %) [40, 41, 42, 43].

Оперативні втручання на органах грудної клітки, черевної порожнини й заочеревинного простору виконуються в рефлексогенних зонах із вираженою симпатичною та парасимпатичною іннервацією. Імпульси із черевної порожнини активізують спінальну рефлекторну дугу, пригнічуючи перистальтичну активність кишечника. Маніпуляції на кишці під час оперативних втручань і подальше тканинне запалення, а потім і порушення функції м'язів, є однією з причин розвитку СЕН [44, 45, 46]. Рефлекси (черевинно-кишковий, нирково-кишковий, міхурово-кишковий), що виникають у процесі подразнення очеревини, призводять до стійкого пригнічення збудження ентеральної нервової системи, спричиняючи СЕН [46].

Як першопричина розвитку ендогенної інтоксикації в найбільш важкого хірургічного контингенту, СЕН розвивається на тлі різкого пригнічення рухової, секреторної, всмоктувальної, бар'єрної функції ШКТ, коли порушуються взаємини між симпатичною і парасимпатичною нервовими системами. За таких умов пригнічується моторна функція ШКТ, яка розглядається як захисна реакція, пов'язана з нейрорефлекторним гальмуванням у центральній нервовій системі, у відповідь на потужну афферентну імпульсацію з боку рецепторів черевної порожнини [47, 48, 49, 50].

Основні етіопатогенетичні ланки СЕН представлені в такий спосіб. Пусковим механізмом виникнення і розвитку СЕН є агресія зовні — мультиорганні оперативні втручання або їхні ускладнення. Найпоширенішими чинниками, що беруть участь у механізмі розвитку СЕН, є первинно-циркуляторні, інтоксикаційні та нейрогенні порушення (рис. 1.1) [50].



Рис. 1.1 Схема механізму розвитку СЕН

Основним етіологічним чинником СЕН є кишкова непрохідність, яка, зі свого боку, поділяється на:

1. Механічна: спайки (80–91 %), хвороба Крона (0,7–3 %), заворот (4–6 %), інвагінація (3–5 %), безоар (1,2–4 %), жовчні камені (0,5–6 %), чужорідні тіла (0,2–1 %), інші причини (0,5–3 %).

2. Динамічна (функціональна) кишкова непрохідність — це вид непрохідності, який потребує уточнення причини. Найчастіше під маскою цього синдрому ховаються запальні внутрішньочеревні ускладнення (перитоніт, неспецифічний виразковий коліт і тощо), метаболічні порушення (уремія, цукровий діабет, гіпотиреоз, гіпокаліємія, порушення обміну Ca^{2+} , Mg^{2+}), нейрогенні (ушкодження спинного мозку, пухлина, гематома, флегмона заочеревинного простору, ниркова колька), передозування лікарських засобів (опіоїдів, холінолітиків, психотропних, антигістамінних препаратів), або порушення мезентеріального кровотоку [51, 52].

1.2 Механізми розвитку синдрому ентеральної недостатності

Патогенез СЕН є досить складним і багатогранним, проте, одними з найбільш значущих патогенетичних ланок є парез, ішемічне й реперфузійне пошкодження та надлишкова бактеріальна транслокація кишечника [53]. Розвиток СЕН проходить низку стадій та починається з рефлексорного порушення рухової функції тонкої кишки, що можна розглядати як захисну реакцію центральної нервової системи на патологічну імпульсацію з боку рецепторів черевної порожнини [54].

Патофізіологічні зміни при СЕН зумовлені скороченням артеріального притоку й порушенням венозного відтоку внаслідок компресії судин брижі кишки. Вивільняються тканинні кініни та гістамін, що порушують проникність судинної стінки. Це сприяє появі інтерстиціального набряку, що поглиблюється розладом колоїдно-осмотичних і електролітних взаємин плазми та інтерстиціальної рідини. Тільки потім з'являються ознаки порушення пасажу

вздовж кишки зі секвестрацією рідини та волемічними порушеннями. На цьому тлі під впливом вираженою ішемії, додаткового впливу мікробних і тканинних ендотоксинів виникає деструкція кишкової стінки. Порушення бар'єрної функції слизової відбувається в більш ранні терміни, а транслокація бактеріальної флори настає навіть за відсутності некрозу кишки [55, 56].

Періоди та стадії СЕН. Часові межі певних періодів СЕН є досить умовними й можуть змінюватися залежно від характеру і причини його виникнення. У перебігу СЕН доцільно виділити 3 періоди: 1) початковий (перша доба); 2) маніфестація (1–3 доба); 3) період ускладнень (оборотних і необоротних, 3–7 доба) [56].

Перша стадія СЕН характеризується глибоким пригніченням тільки моторики кишечника внаслідок рефлекторного гальмування без скупчення рідини й газів у просвіті кишки завдяки збереженню гемоциркуляції та процесів всмоктування в кишковій стінці [57, 58]. Друга стадія (період маніфестації) характеризується розтягненням кишкових петель, різким порушенням всмоктування рідини й газів унаслідок рефлекторного порушення кровообігу в кишковій стінці, підвищенням внутрішньопорожнинного тиску та венозного стазу. Місцева дія цих чинників полягає в порушенні мікроциркуляції зі збільшенням секреції в процесі пригнічення всмоктування [58].

Отже, подальше розтягнення кишкових петель призводить до скупчення рідини й газів, посилення розмноження патогенної мікрофлори з колонізацією проксимальних ділянок ШКТ [59, 60].

Третя стадія характеризується прогресуванням розтягування кишкових петель, порушенням мікроциркуляції та набряком стінки кишки, приєднанням паралітичної секреції, транслокацією токсинів і мікробів до крові, лімфи, черевної порожнини та супроводжується метаболічними розладами.

За тяжкістю перебігу розрізняють СЕН легкого, середнього та важкого ступеня. Серед клінічних виявів виділяють загальні, регіонарні й місцеві симптоми, характерні для СЕН [61].

Незалежно від причин розвитку СЕН, у цьому патологічному процесі діють механізми, які пов'язані з розладом усіх функцій тонкої кишки (ТК). У хворих у післяопераційному періоді при порушенні моторної функції, що призводить до припинення евакуації вмісту, кишкова трубка стає своєрідним резервуаром патогенних бактерій. Як результат бактерії, проникаючи через слизовий бар'єр кишкової стінки, можуть в остаточному підсумку спричинити сепсис. Саме тому при розвитку СПОД більшість пацієнтів перебуває в септичному стані. Цей процес, який полягає в проникненні бактерій зі ШКТ крізь бар'єр слизової оболонки, активній колонізації бактеріями нових ділянок унаслідок їхньої адгезії на поверхні епітеліальних клітин і подальший їхній вихід за межі ШКТ, називається бактеріальною транслокацією. Безпосереднім клінічним наслідком є розвиток системної інфекції [62].

Пероральне застосування антацидів, блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів та інгібіторів протонної помпи призводить до виникнення надмірної колонізації шлунку бактеріями. Гіперосмолярні живильні суміші, що вводять ентерально й парентерально, не тільки руйнують нормальну екологію кишкової мікрофлори, але і призводять до розвитку атрофії слизової оболонки з ушкодженням механічної бар'єрної функції кишечника [62].

До пригнічення моторної функції приєднуються рефлекторні порушення кровообігу в кишковій стінці, пригнічується всмоктування, відбувається скупчення рідини в просвіті кишки, оскільки зупиняється евакуація, до рідини приєднується газ, який виділяється переважно внаслідок аерофагії. Усе це призводить до надмірного розтягнення петель тонкої кишки [62].

Прогресуюче розтягнення кишкових петель, і як наслідок — підвищення внутрішньопорожнинного тиску, спричиняють стійкі порушення регіонарного кровообігу, що є зумовленим зниженням судинного тонуусу й підвищенням проникності судин зі значущою транссудацією рідини в просвіт перерозтягнутих петель. Неминуче рефлекторно з'являється блювота, яка призводить до значної втрати травних соків та багатого білком трансудату. Відбуваються порушення водно-електролітного обміну та кислотно-основної рівноваги. Значна втрата

рідини та солей зумовлена як блювотою, так і трансудацією в просвіт кишечника, призводить до згущення крові, а далі — до гіпогідратації, ішемії та ацидозу [63].

Гіпоальбумінемія, зазвичай, призводить до виникнення набряку кишкової стінки, зниження перистальтики, стазу кишкового вмісту, надмірного розмноження бактерій і порушення проникності кишкової стінки. Одним із клінічних виявів ЕН є гострі виразки ШКТ. Це пов'язане з порушенням мікроциркуляції в стінці шлунку й тонкої кишки, підвищенням тромбоутворення в дрібних судинах стінки ШКТ, агресивним впливом на слизову оболонку шлунку й кишечника, підвищенням вмісту сечовини й інших агресивних чинників обміну. До виникнення гострих ерозій і виразок ШКТ можуть призводити епізоди гіпотензії або зниження регіонарної перфузії певних сегментів кишки, які, зі свого боку, можуть бути додатковими воротами для проникнення бактерій і ендотоксинів [64, 65].

Експериментально встановлено, що ендотоксини підвищують проникність кишкової стінки й підсилюють бактеріальну транслокацію, що в кінцевому результаті призводить до розвитку тяжкого септичного стану. Оскільки ендотоксемія виникає в оперованих хворих із ризиком розвитку СПОД, стає зрозумілим, що вона є важливою ланкою зв'язку між СЕН і СПОД, отже може становити об'єкт терапевтичного впливу [66].

В остаточному підсумку в процесі розвитку СЕН порушуються основні функції тонкої кишки (ТК): перетравлювальна (секреторна і всмоктувальна), рухово-евакуаторна, імунна, гормональна й депонувальна. За таких умов ЕН стає одним із головних джерел утворення токсинів і їхнього потрапляння в кровообіг, що обтяжує стан пацієнта, до летального результату включно [67].

1.3 Клініко-патофізіологічні особливості СЕН

Провокувальним моментом у патогенезі СЕН є велике роздратування інтерорецепторів черевної порожнини. Могутня аферентна імпульсація з боку

рецепторів черевної порожнини спричиняє нейрорефлекторне гальмування в центральній нервовій системі, що призводить до дисбалансу між пара- та симпатичними нервовими системами в бік її симпатичного відділу з вираженим пригніченням парасимпатичної нервової системи [67].

Гайтон А.К. та ін. (2008) продемонстрували вплив електролітних порушень (зокрема, гіпокаліємії та гіпомагніємії) на рухову активність ШКТ. При нормалізації показників електролітів у крові зменшується тривалість СЕН [66]. За опублікованими даними [67] певну роль у зниженні рухової активності ШКТ відіграє дефіцит калію і кальцію.

Зазвичай, пацієнтам, яким проводяться великі резекції ШКТ, під час операції і у післяопераційному періоді внутрішньовенно вводяться великі об'єми кристалоїдів, що призводить до значного збільшення маси тіла й утворення набряків. Висловлено припущення, хоча ці дані неоднозначні, що таке перевантаження є основною причиною паралітичної кишкової непрохідності та, у подальшому, прогресування СЕН у післяопераційному періоді [68]. За даними літератури [69] великі об'єми кристалоїдів, що вводяться інтраопераційно й у післяопераційному періоді, є однією з головних причин післяопераційних порушень моторики ШКТ.

Гуморальною складовою дисбалансу між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами є збільшення викиду катехоламінів (адреналіну, норадреналіну, дофаміну) [70]. СЕН на початковому етапі розвитку зумовлений дисфункцією з боку ендокринної регуляції, що включає викид катехоламінів, активацію каллекреїн-кінінової системи з надмірним надходженням у кровоток гістаміну, брадикініну, протеолітичних ферментів та інших біологічно активних речовин, зниження біологічної активності клітин APUD-системи (серотоніну, субстанції Р і мотилліну), що беруть участь у роботі мігруючого міоелектричного комплексу кишки й периферичної гемоциркуляції, дисциркуляторному надходженні секретину, холецистокініну й ентероглюкагону [67, 71].

Залежно від часу, наслідки впливу стресорного чинника можна розділити на 2 фази: гіподинамічну фазу — *ebb phase* (фазу відливу, ослаблення) та ту, що за нею слідує, — гіпердинамічну фазу — *fallow phase* (припливу, посилення) [71].

Ebb phase триває перші 12–24 години після впливу стресорного чинника. Стресорний чинник призводить до різкого зростання виділення в кровоносне русло практично всіх гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ендокринний викид), що супроводжується периферичною вазоконстрикцією, тканинною гіперперфузією, зменшенням основного обміну, споживання кисню і окиснення глюкози. Відбувається стимуляція глюконеогенезу під впливом катехоламінів і глюкагону, що призводить до порушення вуглеводного обміну та супроводжується збільшенням синтезу глюкози в печінці й одночасно — формуванням інсулінорезистентності зі зниженням толерантності до глюкози в тканинах [61, 65, 69, 71, 72]. Інсулінорезистентність розвивається незалежно від виду оперативного втручання [71, 73]. Катехоламін-індукований глікогеноліз і глюконеогенез призводять до стресової гіперглікемії [74, 75]. За даними низки авторів [67, 73] підвищення концентрації глюкози в крові є незалежним чинником уповільнення моторики ШКТ.

Приблизно з другої-п'ятої доби від початку впливу стресорного чинника на організм (*flow phase*) інтенсивність обміну речовин збільшується паралельно з формуванням системної запальної відповіді з викидом великої кількості медіаторів, унаслідок якого насамперед пошкоджується судинний та органний ендотелій [71]. Розвивається тканинний ацидоз, виникає гіперпродукція паракринних субстратів (гістаміну, серотоніну, брадікініну, лейкотрієнів, тромбоксанів, інтерлейкінів 1, 2, 4, 6, 8, 10, ендотеліну, комплекменту і тромбіну) [76]. Тим самим відбувається виснаження запасів цих речовин, що, врешті-решт, може призвести до їхнього стійкого дефіциту [75].

Під впливом прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини, ІЛ-6, ІЛ-8) у нейтрофільних лейкоцитах відбувається 10–15 кратне збільшення окислювальних процесів з утворенням оксиду азоту (NO) [77], який є неадренергічним нехолінергічним нейромедіатором ШКТ, що визначає

розслаблення сфінктера Одді, анального сфінктера, стравоходу і шлунку, тонкої і товстої кишки [78].

Гіперактивація симпато-адреналової та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової систем формує патологічний характер розгорнутої стрес-відповіді, викликаючи централізацію кровообігу з порушенням мікроциркуляції, тканинну гіпоксію, ацидоз [78,79].

Гіпертонус симпатичної нервової системи поширюється не тільки на гладкі м'язи кишкової стінки, а й на їхні судини, що призводить, з одного боку, до обмеження моторики кишечника, з іншого (в результаті наростаючого артеріального спазму) — до різкого зниження регіонарного кровотоку [80].

Зниження мезентеріального кровообігу внаслідок перерозподілу й централізації кровообігу є універсальним адаптаційним механізмом організму на агресію [81]. Циркуляторна гіпоксія призводить до дистрофії структурно-функціональних елементів слизової, порушення секреторно-резорбтивної функції, транслокації бактерій і резорбції внутрішньокишкових ендотоксинів у кров і лімфу, що відтікають від кишечника [82]. Патогенетичну основу гіпоксії кишкової стінки складають порушення зовнішнього дихання, системної гемодинаміки, мікроциркуляції та метаболізму [83]. Гіпоперфузія й реперфузія слизової кишечника призводять до збільшення її проникності, причиною якої може бути відмирання слизової кишечника [84, 85].

За літературними даними [86], на початковому етапі захворювання найбільші метаболічні порушення виникають у слизовій оболонці, а в подальшому, у міру прогресування захворювання — і в серозно-м'язовому шарі кишечника. Багатьма авторами вказується на одночасне ураження слизової оболонки й рухової активності шлунку в разі критичних станів [87, 88].

1.4 Синдром ентеральної недостатності та ендотоксикоз

Головним джерелом інтоксикації в разі СЕН є кишечник. У 1986 р. Meakins J. L. і Marshall T., ґрунтуючись на тому, що при порушенні моторної функції

кишки відбувається надмірне розмноження в ній бактерій (причому, найбільш агресивних штамів, які вижили в боротьбі між собою, у боротьбі з організмом господаря, які пережили антибактеріальну терапію), розвивається процес транслокації бактерій і токсинів у систему циркуляції, що спричиняє та підсилює ендотоксикоз, ввели терміни «кишечник — недренований абсцес при поліорганній недостатності» й «кишечник — двигун поліорганної недостатності» [89].

Екзо- та ендотоксини, а також «чинники агресії» і продукти метаболізму мікроорганізмів, надають, прямо й побічно, токсичну дію на кишкову стінку, призводячи до метаболічної дисфункції покривних клітин, порушення співвідношення між секрецією й абсорбцією рідини та надаючи цитотоксичний ефект, що супроводжується руйнуванням клітинних мембран епітеліоцитів [90, 91].

В основі порушення морфо-функціонального стану кишечника лежать підвищення проникності кишкової стінки, порушення локальної мікроциркуляції, трофіки, накопичення біологічно активних речовин, медіаторів запалення на тлі змін структури мікробної екосистеми і транслокації бактерій із просвіту кишечника. В основі цих ушкоджень і метаболічних розладів лежить активізація та інтенсивність вільнорадикальних реакцій перекисного окиснення ліпідів, фосфоліпазна активність, порушення в тканинно-коагуляційно-літичній системі, обмін ліпідів тканин кишечника [92, 93, 94]. Вільнорадикальні процеси призводять до розпаду внутрішньоклітинних мембран, посилюючи апоптоз клітини, до дестабілізації апікальних мембран каємчатих епітеліоцитів, з фрагментацією і десквамацією щіткової облямівки ентероцитів, роз'єднання епітелію і базальної мембрани, що в підсумку призводить до порушення бар'єрної функції. Настає феномен масивного надходження з його просвіту мікроорганізмів та їхніх токсинів до черевної порожнини, всмоктування в кров'яне русло низько- і середньомолекулярних речовин [95].

Ці процеси посилюють прогресування ендогенної інтоксикації, яка збільшує ступінь гіпоксії кишкової стінки, формуючи «порочне коло» [96, 97].

Парез кишечника й порушення моторно-евакуаторної функції при СЕН призводять до змін внутрішньопросвітної і пристінкової мікрофлори, надмірного неконтрольованого зростання патогенної флори (синдром *overgrowth*), який негативно впливає на метаболічну та ферментативну активність слизової оболонки [98]. Розвивається дисбаланс між різними видами мікроорганізмів та їхнім розподілом по різних відділах кишечника. Посилене розмноження патогенної мікрофлори послаблює місцевий імунний захист слизової оболонки, що призводить до зниження її бар'єрної функції; пригнічення функціональної активності лімфатичної та ретикулоендотеліальної систем; втрати антагоністичних властивостей у нормальній мікрофлорі кишечника_щодо патогенних і гнильних мікробів; падіння вітаміноутворювальної та ферментної функції [99].

Відхилення травлення призводить до утворення та накопичення великої кількості продуктів проміжного й кінцевого метаболізму (діетиламін, ізопропанол, тріметіламін, з'єднання фенолу, аміак, сірководень, індол, скатол, кадаверин), які не тільки підсилюють парез кишечника, але й надають нейротоксичний ефект [100]. На початкових етапах розвиток ендотоксикозу компенсується детоксикувальним впливом печінки [101], але в міру прогресування патологічного процесу бактеріальні екзо- й ендотоксини разом із дисметаболітами надходять до портального кровотоку, а при виснаженні функціонального потенціалу печінки — і до системного кровотоку [102].

ШКТ стає осередком ендогенної інтоксикації [103, 104]. Усе це створює умови для прогресування ендогенної інтоксикації, яка нерідко є головним чинником, що визначає тяжкість перебігу захворювання, а в деяких випадках — і результат [105, 106].

Отже, у патогенезі СЕН одну з основних ролей грають екзотоксини й ендотоксини, що продукуються патогенними мікроорганізмами, ентеротоксини, що виділяються в процесі деструкції клітинної мембрани кишкового епітелію, а також продукти некробіозу. Накопичення цих речовин у рідких середовищах

організму є матеріальним субстратом другої хвилі інтоксикації, і, у подальшому, набуває аутокаталітичного характеру [107].

Бактеріальна транслокація і СЕН. Різнострамованість впливів численних чинників на слизову оболонку кишечника призводить до різкого порушення її бар'єрних властивостей і прориву патогенної мікрофлори в лімфатичну систему, порталний кровоток і черевну порожнину. У літературі цей процес описаний як «бактеріальна транслокація» і саме цьому патологічному синдрому приписують основне значення в ендотоксикозі, що є основним пусковим механізмом розвитку синдрому системної запальної відповіді, абдомінального сепсису й поліорганної недостатності, що є ланками одного ланцюга [108–114].

Рівновага між видами колоній бактерій у кишечнику забезпечує стабільність мікробної популяції в нормі в організмі людини, а в критичному стані порушується баланс у нормальній мікрофлорі кишечника [115].

Послаблення захисних механізмів, що утримують токсини й патогенну флору всередині ШКТ, розвиток СЕН і транслокація бактерій та ендотоксинів у порталний і системний кровоток через мезентеріальний лімфоток є важливою патогенетичною складовою розвитку поліорганної недостатності [116, 117].

Бактеріальна транслокація — це явище, у процесі якого мікроорганізми та їхні продукти здатні долати кишковий бар'єр і проникати в системний кровоток. Загальною основою бактеріальної транслокації при СЕН є механізм ішемії-реперфузії. Гіпоксія в слизовій оболонці кишечника часто є більш вираженою, ніж в інших тканинах, оскільки в критичному стані перерозподіл крові (щоб захистити життєво важливі органи) призводить до зниження кровотоку в кишечнику в порівнянні з іншими органами. Активація запального цитокінового каскаду, при навіть короткочасній ішемії слизової оболонки кишечника, настільки виражена, що подальший вплив ендотоксину спричиняє надмірну відповідь із боку організму, що було названо феноменом «подвійного удару». Зниження кровотоку супроводжується розвитком метаболічного ацидозу з утворенням вільних радикалів, які руйнують цитоскелет кишкових клітин і збільшує їхню

проникність. Вільні радикали можуть також вплинути на кишковий бар'єр унаслідок активації гранулоцитів [100, 117, 118].

Зменшення регіонарної перфузії кишкових сегментів спричиняє появу ерозій у слизовій кишечника, які можуть бути воротами для бактерій та ендотоксину, водночас ендотоксин також збільшує кишкову проникність, сприяючи бактеріальній транслокації [119].

1.5 Значення СЕН у розвитку синдрому системної запальної реакції та поліорганної недостатності

Сумарні ефекти, що викликаються медіаторами пошкодження, які виділяються на пошкодження при СЕН, формують генералізовану системну запальну реакцію або синдром системної запальної відповіді — SIRS (ССЗВ) [120, 121, 122]. Головним початковим патогенетичним чинником порушення кишкового бар'єру й розвитку ССЗВ є ліпополісахаридний комплекс, який запускає синтез і секрецію різних медіаторів запалення (ФНП- α , ІЛ-1, ейкосаноїди, опіоїди) й активує систему комплементу, згортання крові. Агресивна дія медіаторів запалення призводить до пошкодження судинного ендотелію, підвищення його проникності, набряку тканин і застою рідини в інтерстиціальному просторі [123].

В основі формування поліорганної недостатності лежить прогресування синдрому системної запальної відповіді, що супроводжується локальним синтезом цитокінів у відповідь на дію патогенного чинника та подальшою активацією макрофагів, нейтрофілів, тромбоцитів. Дисбаланс між про- та протизапальними медіаторними системами призводить до збільшення концентрації медіаторів септичного каскаду в крові, дія яких спричиняє порушення проникності і функції ендотелію судин із розвитком поліорганної дисфункції і генералізації запального процесу [112, 123].

Як початкова ланка та «мотор» розвитку синдрому поліорганної недостатності, СЕН є одним з основних і важливих чинників у розвитку післяопераційних ускладнень і летальності [65].

Інфікування при тотальному й субтотальному панкреонекрозі, що є причиною летальності у 80 % пацієнтів, у переважній більшості випадків (80–90 %) відбувається з кишечника [124]. Встановлено, що якщо парез кишечника, який завжди виявляється при панкреонекрозі, триває 24 години, інфікування зони панкреонекрозу відбувається у 20 % хворих, 48 годин — у 40–50 %, понад 3 доби — у 90–100 % хворих [125]. У хворих із поширеним перитонітом і СЕН частота гнійних ускладнень досягає 34 % [126]. У хворих із гострою кишковою непрохідністю і СЕН частота розвитку післяопераційних пневмоній складає в разі СЕН I — 7,5 %, СЕН II — 49,2 %, СЕН III — 43,3 % [127], а за даними [128] частота пневмоній у післяопераційному періоді при СЕН становить 33,3–45,5 %. У разі гострої кишкової непрохідності не ліквідована СЕН становить 14 % [127], у хворих із поширеним перитонітом — від 24,1 % до 40–55 % [129].

Отже, у більшості онкологічних хворих після мультиорганних операцій є ознаки дисбіозу, який прогресує в ранньому післяопераційному періоді на тлі антибактеріальної терапії та профілактики стрес-виразок ШКТ.

Знижується кількість облігатної анаеробної флори товстої кишки, на тлі цього відбувається зростання умовно-патогенної флори, розвиваються глибокі зміни кількісних співвідношень облігатних і факультативних мікроорганізмів, їхніх біологічних властивостей, накопичення ентеро- та цитотоксинів, що призводить до пригнічення основних функцій кишечника та транслокації. Унаслідок появи нових вірулентних штамів, резистентних до антибактеріальних засобів широкого спектру дії, використання розчину гіпохлориту натрію є патогенетично обґрунтованим. Загальноприйнята терапія вимагає більш тривалого часу й часто виявляється неефективною. У зв'язку із цим, на нашу думку, у рутинній клінічній практиці лікування СЕН необхідно приділяти більше уваги саме порушенням мікробіоценозу як маркеру септичних ускладнень.

Отже, СЕН характерний для більшості гострих хірургічних захворювань черевної порожнини в післяопераційному періоді та призводить до цілої низки тяжких ускладнень, ендотоксикозу та інтраабдомінальної гіпертензії, які спричиняють поліорганну дисфункцію, синдром системної запальної відповіді й сепсис [128, 130, 131, 132].

1.6 Сучасні можливості діагностики синдрому ентеральної недостатності при травматичній хворобі

Діагностика ентеральної недостатності починається в умовах реанімаційного залу з дотриманням послідовності проведення діагностики, реанімаційних і хірургічних заходів [160].

Наявність численних і поєднаних ушкоджень при СЕН впливає на точність і своєчасність топічної діагностики, визначає особливості перебігу, тяжкість стану й характер ускладнень [56, 143, 157].

Пізня діагностика СЕН трапляється у 25–55 % випадків [117, 134, 149] і призводить до невиправданих оперативних втручань [62, 113].

Клінічні вияви СЕН в онкологічних хворих характеризуються великим поліморфізмом і не відповідають характеру й тяжкості ушкоджень [59]. Це пов'язане з відсутністю патогномонічних симптомів після мультиорганних оперативних втручань і зумовлено шоком, синдромом взаємного обтяження, введенням наркотичних анальгетиків у ранньому післяопераційному періоді [48].

Для діагностики СЕН після мультиорганних втручань в онкологічних хворих широко використовуються додаткові методи дослідження: рентгенологічний [53, 127, 152], ультразвукову діагностику [6, 17, 154], ендоскопічні дослідження, лапароцентез [10, 15, 131, 140], лапароскопію [17, 50, 63, 66, 122], вимір внутрішньочеревного тиску [51, 124], проведення електроентерографії (ЕЕНГ), застосування яких сприяє зниженню кількості діагностичних помилок.

Отже, аналіз літературних даних вказує на брак загальноприйнятої програми й чітких подань щодо діагностичного алгоритму СЕН після мультиорганних операцій.

Усе викладене визначає основні напрями наших досліджень щодо вдосконалення чинних і пошуку нових способів діагностики й лікування СЕН на основі сучасних технологій із впровадженням їх у клінічну практику.

1.7 Сучасні підходи до профілактики та лікування синдрому ентеральної недостатності

Підходи до лікування СЕН. Останнім часом приділяється велика увага питанню лікувальних заходів, спрямованих на якнайшвидше відновлення функціональної активності шлунково-кишкового тракту в післяопераційному періоді, оскільки прогресування СЕН відіграє провідну роль у формуванні поліорганної недостатності [125].

Пріоритетом у лікуванні СЕН нині є мультимодальний підхід, який полягає в посиндромній мультимодальній інтенсивній терапії, спрямованій на підтримання основних параметрів гомеостазу, корекцію водно-електролітного балансу, оптимізацію інфузійної терапії, нутритивна підтримка, адекватну аналгезію та застосування прокінетиків, інгібіторів протонної помпи, H₂-блокаторів і гастропротекторів [133, 134, 135, 136].

Під ентеральною терапією на сьогодні розуміють комплекс заходів, спрямованих на забезпечення структурної цілісності та оптимізації поліфункціональної діяльності системи травлення, що полягає в інтраопераційній назогастроінтестинальній інтубації для декомпресії кишечника, ентеросорбції та ентеральному лаважі. Це сприяє проведенню кишково-портальної гемодилуції, ентеральному введенню медикаментів, фармаконутрієнтів, деконтамінації тонкої кишки, ентерооксигенації та ентеральному зондовому харчуванню [137].

З огляду на основні патогенетичні ланки СЕН, до завдань ентеральної терапії можна віднести [138]:

— раннє забезпечення стабільності мікрофлори кишечника, усунення дисбалансу в природному мікробіоценозі травного тракту й попередження висхідної контамінації умовно-патогенної мікрофлори кишечника внаслідок селективної деконтамінації ШКТ і оптимальної системної антибактеріальної терапії;

— забезпечення регенераторної функції слизової оболонки й бар'єрної функції кишечника, попередження та мінімізація транслокації умовно-патогенної флори і продуктів їхнього метаболізму в кров;

— збереження моторно-евакуаторної активності кишечника й корекція її недостатності, що включає декомпресію ШКТ із подальшою ентеральною детоксикацією, відновлення моторно-евакуаторної функції кишечника, застосування ентеропротекторів, раннє ентеральне харчування (ЕХ);

— корекцію системних порушень гомеостазу та місцевих функцій тонкої кишки, що підтримують гомеостаз, оптимізацію мікроциркуляції і транспорту кисню;

— збереження і підтримання процесів травлення.

Заходи ентеральної терапії можна розділити на [139]:

1) загальні, спрямовані на усунення гіпоксії, корекцію гіповолемії, забезпечення оптимальної гемодинаміки, купірування больового синдрому, детоксикацію;

2) місцеві, що містять декомпресію кишечника, кишковий лаваж з ентеросорбцією, усунення гальмування моторики кишечника, призначення раннього ентерального харчування, застосування фармаконутрієнтів, контроль кишкового мікробіоценозу.

Треба зазначити важливість епідуральної анестезії в профілактиці й лікуванні СЕН. Доведено роль епідуральної анестезії в ліквідації післяопераційного парезу [109, 110, 140]. Блокуючи аферентні та еферентні гальмівні рефлекси, епідуральна анестезія підвищує органний кишковий кровоток, має протизапальний ефект унаслідок пригнічення катаболічної активності гормонів, активованих як метаболічна реакція на стрес [140].

Назоінтестинальна інтубація кишечника в лікуванні СЕН. Невід'ємною складовою і першим етапом у комплексній терапії СЕН є інтестинальна інтубація [141, 142]. Декомпресія кишечника внаслідок інтраопераційної назогастроінтестинальної інтубації є першою ланкою, що забезпечує виконання всього комплексу подальшої ентеральної терапії, і є «золотим стандартом» для швидкого усунення синдрому інтраабдомінальної гіпертензії як однієї з важливих причин ускладненого перебігу захворювання та летальності [141, 142, 143].

Доведено неефективність лікувальних заходів без декомпресії ШКТ при збільшенні діаметра тонкої кишки в 1,9, а товстої кишки — у 2,1 раза й більше, у порівнянні з вихідними даними. Показанням для декомпресії є діаметр тонкої кишки 4–5 см, а товстої кишки — 6–7 см [144].

При СЕН, незалежно від патології, що зумовило його, для зниження портальної і системної ендотоксемії вирішальне значення в терапії має рання санація і видалення токсичних продуктів із просвіту кишки, у зв'язку із чим необхідним є дронування останньої [145]. За таких умов деякі автори вказують на необхідність дронування всієї тонкої кишки, інші підкреслюють особливу важливість спорожнення та пролонгованого дронування початкового відділу тонкої кишки (50–70 см від зв'язки Трейца) як ділянки найбільш значущої для розвитку ендотоксикозу [146, 147].

У науковій літературі широко обговорюються основні чинники, що перешкоджають більш широкому використанню закритого методу декомпресії кишечника [148, 149, 150]. Такими причинами є певні технічні складності в проведенні зонда в постпілоричний відділ (через ретроперитоніальну частину дванадцятипалої кишки), виражений спайковий процес верхніх відділів черевної порожнини після раніше перенесених оперативних втручань, інфільтрат правого підпечінкового простору [151, 152]. За даними [149] навіть при досить сприятливих маніпуляціях під час проведення зонда вздовж кишечника виникали травматичні пошкодження слизової оболонки, що призводило до дистрофічних і некротичних змін. При назоінтестинальній інтубації важливим моментом є адекватне дронування шлунка, оскільки розташування назоінтестинального зонда

спричиняє недостатність пілоричного й кардіального сфінктерів, унаслідок чого кишковий вміст, що надходить до шлунку, може перевищити функціональні можливості зонда з подальшою регургітацією і небезпекою аспірації [148].

Ліквідація внутрішньопроектної гіпертензії і евакуація застійного вмісту призводить до поліпшення мікроциркуляції та кровопостачання в слизовій оболонці, лімфовідток, знижує загальну інтоксикацію, що, зі свого боку, сприяє зменшенню трансудації в просвіт кишки рідини, швидкому відновленню рухової активності та всмоктування, попереджає рецидиви паралітичної кишкової непрохідності [95, 153].

Одним з основних завдань ентеральної терапії є видалення високотоксичного вмісту тонкої кишки й ентеральний лаваж [154].

Нині розроблено різні методики інтестинального лаважу з використанням розчинів, які мають діалізуючі й ентеросорбційні властивості. Доцільним і найбільш фізіологічним є використання хімусоподібних глюкозо-електролітних розчинів, відносно інгредієнтів яких зберігається всмоктувальна активність кишечника в ранньому післяопераційному періоді. Глюкозо-електролітні розчини активують моторно-евакуаторну функцію кишечника, сприяють збереженню і оптимізації гомеостатичної функції тонкої кишки, сприяють більш ефективному підтриманню водно-електролітного балансу, чинять трофічну дію на слизову оболонку кишки [112].

У дослідженнях останніх років обґрунтовано використання при інтестинальному лаважі оксигенованого й озонованого розчинів, антисептичних розчинів (гіпохлорит натрію) [155, 156], антиоксидантів (реамберин) [156], антигіпоксантів (мафусол) [157], перфторан [106], антибіотиків і окислювачі (перекис водню, марганцовокислового калію) [158]. Режим лаважу може бути фракційним, проточно-краплинним, з активною аспірацією і з пасивним відтоком [158].

Ентерального харчування в профілактиці й лікуванні СЕН. Харчування підтримує нормальне функціонування слизової кишечника, що перешкоджає проникненню бактерій, ендотоксинів і антигенів в організм. Вважається, що це

відбувається, коли фагоцити захоплюють бактерії, транспортують їх у тканини за межами кишечника і, будучи не в змозі їх фагоцитувати, вивільняють бактерії. Застосування антибактеріальної терапії призводить до пригнічення одного або кількох видів бактерій і надлишкового росту інших, відбувається зміна мікрофлори, надмірний бактеріальний ріст у кишечнику з проникненням останніх у лімфатичні вузли [117].

На сьогодні однією з найважливіших складових комплексу інтенсивної терапії є нутритивна підтримка, яка полягає в спрямованій корекції потреб організму, які гостро розвиваються через метаболічні, енергетичні та пластичні розлади [175].

Нутритивна підтримка — це комплекс заходів, спрямованих на належне субстратне забезпечення хворих, усунення метаболічних порушень і корекцію дисфункції трофічного ланцюга для оптимізації трофічного гомеостазу, пластичних і метаболічних процесів організму, а також його адаптаційних резервів. У більш вузькому розумінні нутритивна підтримка полягає в забезпеченні організму хворих усіма необхідними поживними речовинами за допомогою спеціальних методів і сучасних штучно створених поживних сумішей різної спрямованості [176].

СЕН II–III стадії, що включає порушення як моторно-евакуаторної, так і перетравлювальної і всмоктувальної функції тонкої кишки є чинником, який лімітує проведення ентерального харчування [176].

Основними причинами необхідності раннього призначення тяжкохворим диференційованої нутритивної підтримки є потреба в збереженні й забезпеченні оптимального трофічного гомеостазу, що потребує належного субстратного забезпечення всіма незамінними поживними речовинами, відповідної корекції наявної дисфункції трофічного ланцюга й необхідності мінімізувати й максимально швидко купірувати в них постагресивні гіперметаболічний гіперкатаболізм і аутоканібалізм [176, 178].

Корекція синдрому гіперкатаболізму-дисметаболізму, що виникає в організмі при абдомінальному сепсисі, є основною метою нутритивної підтримки в разі онкологічних захворювань черевної порожнини [179].

Встановлено, що саме стрес, який полягає в глюкокортикоїдній та цитокіновій кризі, симпатичному гіпертонусі із подальшим катехоламіновим виснаженням, деенергізації та дистрофії клітин, циркуляторних порушеннях із розвитком гіпоксичного гіпоергозу, призводить до виражених метаболічних змін. Це виявляється катаболічною спрямованістю метаболізму, активним гліюконеогенезом, прогресуючим виснаженням соматичного та вісцерального пулів білка, імунодепресією, зниженням толерантності до глюкози, активним ліполізмом і надмірним утворенням вільних жирних кислот, а також кетонових тіл [179].

У подібних умовах розвивається активний процес аутоканібалізму, невтручання в який може призвести до швидкого виснаження пацієнта. Це супроводжується зниженням його стійкості до інфекції, уповільнення загоєння ран і післяопераційних рубців, гіпопротеїнемією і гіпоальбумінемією, порушеннями транспортної функції крові та процесів травлення, а також поліорганною недостатністю [180].

При критичних станах порушується адекватна перфузія і оксигенація, що призводить до пошкодження клітин кишкового епітелію з порушенням бар'єрної функції слизової оболонки та подальшого прогресування цих процесів при відсутності в просвіті ШКТ упродовж тривалого часу (понад 2–3 діб) поживних речовин, оскільки трофіка кишки на 50–80 % забезпечується завдяки внутрішньопросвітньому субстрату [180, 181]. Порушення регенераторної активності епітеліоцитів слизової оболонки кишечника відбувається при порівняно тривалій відсутності в кишечнику поживних субстратів, що супроводжується порушенням бар'єрної функції кишечника, мікробною транслокацією з подальшим розвитком тяжких інфекційних ускладнень [182].

У ранньому післяопераційному періоді завданням ентерального харчування є не тільки компенсація загальних енергетичних і пластичних втрат організму, але

й забезпечення місцевого трофічного ефекту й цілісності кишкового бар'єра, оскільки наявність поживних субстратів у просвіті кишки є не тільки найважливішим стимулом для зростання і регенерації її слизової, а і для таких процесів, як скорочувальна активність, секреція, екскреція, вироблення ентеральних гормонів, здійснення ентеро-ентеральних рефлексів [183].

У науковій літературі широко обговорюються найкращі шляхи проведення нутритивної підтримки [184, 185], і немає єдиної думки щодо термінів її початку [186].

Сучасна концепція нутритивної підтримки — це не протиставлення ентерального й парентерального харчування [179,187,188]. Уже наприкінці 20-го століття відзначено позитивний вплив раннього ентерального харчування на результат захворювання, а саме на відновлення її функцій [180].

Нині доведено взаємозв'язок між нутритивною недостатністю, загоєнням ран, імунною та ентеральною дисфункцією, термінами госпіталізації [178, 179, 180, 181, 182, 183, 189] і показано, що проведення адекватного штучного харчування достовірно знижує кількість інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді, зменшує тяжкість і тривалість післяопераційного періоду і тривалість перебування хворих у ВІТ і в стаціонарі, покращуючи таким чином результати і знижуючи собівартість лікування [36, 166].

Роботами багатьох вітчизняних і зарубіжних авторів доведено, що нутритивна підтримка у вигляді призначення ентерального зондового харчування в післяопераційному періоді у хворих із хірургічною патологією органів черевної порожнини надає низку позитивних ефектів: підтримання цілісності слизових оболонок і імунологічної функції ШКТ, зниження його проникності для бактеріальної популяції, нівелювання системної запальної реакції [6, 51, 66, 130, 174].

Раннє ЕХ у післяопераційному періоді покращує функції епітеліальних клітин кишечника й запобігає їхній атрофії. Це сприяє активації імунної системи і зменшенню виявів ССЗВ на травму, хоча цієї концепції дотримуються не всі дослідники [6, 47, 101, 130].

Мінімальне ЕХ не чинить негативного впливу на інтестинальні анастомози, навпаки — стимулює їхнє загоєння [8].

К. G. Kreymann (2008) та E. Niv (2009) вважають, що ЕХ забезпечує адекватну корекцію гіповолемії та метаболізму й має стати методом вибору в найбільш ранні терміни післяопераційного періоду [144, 152].

Згідно з рекомендаціями Європейської та Американської асоціації парентерального й ентерального харчування, при проведенні живильної терапії в постстресовому періоді методом вибору вважається ЕХ, яке має стартувати якомога раніше, упродовж 24–48 годин, що достовірно покращує результати лікування (табл. 1.1) [56, 102].

Таблиця 1.1

Рекомендації Європейських та Американського товариства парентерального та ентерального харчування з субстратного забезпечення хворих

	АКЕ*	ESPEN**	ASPEN***
Енергія, ккал/кг	20–30 (опіки – 40)	Не більше за 2000	20–35
Амінокислоти, г/кг/доба	1,2–2	1–1,5	1–2
Глюкоза, г/кг/ доба	3–5	до 5	до 7
Жири, г/кг/ доба	1–1,5	1–1,8 (не більше 2)	1–1,5
Рідина, мл/кг/ доба			30–40

Примітка: * — Австрійське товариство клінічного харчування; ** — Європейська асоціація парентерального й ентерального харчування; *** — Американська асоціація парентерального й ентерального харчування.

Нутритивна підтримка мусить здійснювати корекцію відповідно до стадії постагресивного періоду й переносимості введених поживних сумішей. У перебігу гострої та початкової стадії в пацієнтів у критичному стані енергетична цінність харчування має бути не більше за 20–25 ккал/кг [190, 191], однак, навіть ці калорії можуть бути занадто великі для перших 72–96 годин у критичного хворого (досягнення балансу енергії, можливо, не є необхідним у ранніх стадіях критичного стану) і приблизно 29–40 % цільового енергетичного значення може бути досить. Пацієнтам зі стабільною гемодинамікою з функціонуючим ШКТ

автори пропонують починати раннє (впродовж перших 24 годин) ЕХ із невеликою швидкістю введення поживної суміші (10–20 мл/год) [187, 188].

Навіть почавши ЕХ складно досягти повноцінного поповнення енергетичних і пластичних потреб у перші кілька діб перебування у ВІТ, оскільки для адекватного засвоєння ентеральних сумішей необхідно, щоб кишечник адаптувався до їхнього введення [192]. Через це пацієнтам упродовж 1–2 днів проводиться так зване трофічне харчування, що припускає поступове збільшення концентрації, об'єму і швидкості введення поживної суміші в шлунковий або кишковий зонд. Така тактика дає змогу досягти поступової адаптації кишечника до ЕХ, запобігаючи розвитку регургітації, метеоризму, діареї, гострого панкреатиту, не погіршуючи за таких умов результатів лікування. Для того, щоб досягти доцільної кількості споживаного харчування, може знадобитися від 5 до 7 діб [193]. Водночас раннє ЕХ не треба форсувати, важливо досягати максимального засвоєння поживних субстратів і, якщо у хворого зберігається кишкова недостатність на 3-ю добу проведення ЕХ, необхідно ставити питання про проведення додаткового або повного парентерального харчування [194, 195]. Деякі автори рекомендують починати парентеральне харчування в критичному стані, якщо ЕХ не можна розпочати впродовж від 24 до 48 годин перебування у ВІТ [195].

Останнім часом усе частіше з'являються роботи, присвячені вивченню комбінованого харчування критичних хворих [141, 196, 197, 198]. У цих публікаціях показано, що спільне використання обох шляхів введення нутрієнтів дає змогу забезпечити хворого достатньою кількістю енергетичного та пластичного матеріалу, покращуючи результат захворювання, призводячи до зменшення кількості інфекційних ускладнень, зменшення тривалості ШВЛ і термінів госпіталізації у ВІТ.

ЕХ є кращим способом харчування для критичних пацієнтів [141, 196, 197, 198]. У разі появи мінімальної можливості для проведення ЕХ, йому треба віддати перевагу перед парентеральним харчуванням [141, 191], оскільки, навіть при повноцінному парентеральному харчуванні при відсутності ентеральної

нутриційної підтримки в критичних станах, виникають атрофія, ерозії та виразки слизової оболонки, посилюється бактеріальна транслокація [66, 111, 174].

Відомі деякі переваги ЕХ перед парентеральним [198]:

- підтримує структуру ворсин кишки;
- стимулює секрецію ферментів щіткової облямівки, ендопептидів, імуноглобуліну А, жовчних кислот;
- зберігає цілісність з'єднань епітелію кишки;
- знижує проникність епітелію кишки;
- запобігає транслокації бактерій.

На підставі деяких досліджень показано збереження потреби ентероцитів у припливі нутрієнтів, попри розвиток СЕН [42, 69], тому доцільно застосування ЕХ уже в перші 24–48 годин після операції.

Наявність кишкових шумів не є необхідною умовою для початку ентерального харчування в умовах ВІТ [102, 148]. Нормальна міоелектрична активність у кишечнику відновлюється після операції при відсутності перистальтичних шумів кишечника й кишкові шуми не обов'язково корелюють із перистальтикою кишечника [170].

Тому ЕХ можна починати в хірургічних хворих, не чекаючи відходження газів або перистальтики кишки [150, 166].

На сьогодні в розпорядженні клініциста є цілий низка готових поживних сумішей. При наявності відомостей про базові нутриційні потреби організму хворого і специфічні потреби, пов'язані з характером захворювання, можна здебільшого з успіхом застосовувати ці рецепти. Характеризуються дієти за хімічним складом і консистенцією, вмістом азоту, калорійністю [199].

Першою поживною сумішшю для пацієнта, який переніс операцію за умови стабілізації показників гемодинаміки, є глюкозо-електролітна суміш. Можна застосовувати як фармакопейні препарати (регідрон, гастролін, ораліт), так і ті, що готуються *ex tempore*, зазвичай з наявних інфузійних розчинів [200].

Отже, на сьогодні алгоритм лікування таких пацієнтів містить комплекс заходів, які складаються з активної санації вогнища інфекції з усуненням

порушення пасажу кишкового вмісту, проведення адекватної інфузійної, дезінтоксикаційної, антибактеріальної терапії, повноцінного дренування ШКТ, використання як ентеральних, так і екстракорпоральних методів детоксикації. Треба зазначити, що штучне харчування — це медикаментозна терапія, призначати яку потрібно тільки при наявності певних показників, з огляду на адаптацію організму до проведення цієї терапії, протипоказання і проводячи ретельний метаболічний моніторинг. Усе це дуже важливо для попередження розвитку різних ускладнень, пов'язаних як із недостатнім, так і з надмірним харчуванням. На сьогодні ЕХ залишається методом вибору для проведення штучного харчування у ВІТ. Комбіноване харчування (ентеральне та парентеральне) вважається другою лінією живильної терапії, яку застосовують, коли ізольоване призначення ЕХ не може забезпечити хворого адекватною кількістю енергії і білка. Проте дослідження, проведені в останні роки і присвячені цьому питанню, говорять про доцільність комбінованого застосування ЕХ і парентерального харчування в ранньому післяопераційному періоді. Як складова частина ентеральної терапії, ЕХ сприяє збереженню структурної цілісності й поліфункціональної діяльності системи травлення [57, 104].

Заходи щодо здійснення ентеральної терапії мусять мати комплексний характер, зокрема, назоінтестинальну інтубацію з декомпресією кишечника, ентеральний лаваж і ентеросорбцію, раннє ЕХ, застосування пребіотиків, фармаконутрієнтів. Ці препарати різноманітні, але деякі з них недоступні, інші коштовні. Ми не зустріли в доступній літературі схеми ранньої ентеральної терапії з використанням доступних і досить ефективних лікарських засобів для онкологічних пацієнтів у післяопераційному періоді після мультиорганних операцій. Це досить актуально для досягнення доступного й широкого використання методики в стаціонарах різного рівня [6, 38, 39, 87, 92, 117, 143].

1.8 Використання гіпохлориту натрію

Уже в Першій світовій війні ГХН як антисептик з успіхом застосовували для перев'язок при лікуванні ран та опіків. Однак у той час суто технічні труднощі масового виробництва та не достатня якість препарату сприяли підписанню йому мало не обвинувального вироку. Крім того, «приспіли» нові, як тоді здавалося, більш ефективні ліки, і незабаром про ГХН забули і згадали про нього в 60-і роки ХХ ст. під час війни у В'єтнамі. Там в обставинах, коли було потрібно використовувати найбільш дієві засоби боротьби з інфекцією, віддавали перевагу ГХН, а не новітнім антибіотикам [201].

Така симпатія пояснювалася не тільки високою ефективністю ГХН, а й універсальністю препарату. Адже у фронтових умовах замість дюжини упаковок краще мати під рукою один флакон із розчином, яким можна й рану промити, і шкіру перед операцією продезінфікувати, й інструменти обробити [56].

ГХН у помірних концентраціях абсолютно безпечний для людини. ГХН, як це не дивно, добре «вписується» в роботу систем організму, що відповідають за захист від інфекції та відновлення пошкоджених тканин. Вони сприймають його як еубіотик. А він дійсно таким є: у малих кількостях ГХН постійно виробляється лейкоцитами, покликання яких якраз у тому й полягає, щоби боротися з інфекцією [111].

Давно відомо, що одні й ті ж хвороботворні мікроби по-різному впливають на різних людей: перебіг інфекції може бути безсимптомним, легким або тяжким, часом фатальним. Підвищена сприйнятливість до інфекції пов'язана з ослабленням захисних сил організму. ГХН в організмі людини не тільки знищує мікроби, а й «налаштовує» імунну систему на їхнє розпізнавання (і це одна з найважливіших його властивостей) [112].

При тяжких захворюваннях, великих ранах, опіках, після тривалого здавлювання тканин і серйозних операцій, як правило, розвивається самоотруєння організму продуктами розпаду тканин. В організмі накопичуються токсичні речовини, що пошкоджують органи, відповідальні за їхню нейтралізацію і видалення. Можуть значно порушитися функції нирок, печінки, легень, головного мозку. Протистояти цьому можна тільки зовні [156].

У цьому випадку зазвичай проводиться гемосорбція — кров хворого пропускають через спеціальні фільтри-сорбенти. Однак не всі токсини поглинаються цими фільтрами або поглинаються в повному обсязі [202].

Альтернативою гемосорбції є метод електрохімічної детоксикації — внутрішньовенного введення ГХН [107]. Препарат, на відміну від інших, які застосовуються в схожих випадках, не виводить отрути з організму — він просто розщеплює їх до нейтральних молекул, які не завдають ніякої шкоди. Токсини стрімко згорають в активному кисні ГХН, і стан пацієнта покращується на очах: нормалізуються тиск, частота серцевих скорочень, робота нирок, покращується дихання, і людина приходить до тями [58].

За свідченням реаніматологів, метод створює можливість із високими шансами на успіх оперувати хворих, які вважалися раніше безнадійними. ГХН практично не спричиняє настільки поширених у наш час алергічних реакцій, що характерні для багатьох антибіотиків. Але, на відміну від антибіотиків, ГХН вибірково вбиває певні види бактерій, він знищує практично будь-які хвороботворні мікроорганізми, аж до вірусів, а ті мікроби, які при контакті з ним «випадково вціліли», різко втрачають свою шкідливу активність і стають легкою здобиччю інших елементів імунної системи [73]. Цікаво, що бактерії, злегка «пошкоджені» ГХН, втрачають стійкість і до дії антибіотиків [84].

За інформацією різних авторів, розчин ГХН успішно застосовується при хірургічній гнійній патології, як бактерицидний препарат для оброблення ран, так і інфузійний засіб для внутрішньовенного введення в центральні вени. ГХН може вводиться в організм усіма можливими способами, водночас він виконує не тільки детоксикаційно-окислювальну функцію печінки, але також стимулює біологічні та молекулярні механізми фагоцитозу [98].

Той факт, що ГХН безпосередньо утворюється в макрофагах при фагоцитозі, дає змогу говорити про його природність і фізіологічність і відносити застосування розчинів ГХН до екологічно чистих немедикаментозних методів лікування. За таких умов застосування розчину ГХН виявилось ефективним не

тільки в гнійній хірургії, урології та гінекології, а й у пульмонології, фтизіатрії, у гастроентерології, стоматології, у дерматовенерології і токсикології [101].

Останнім часом з успіхом застосовується не тільки бактерицидна властивість ГХН, але і його висока детоксикувальна активність. Аналіз використання різних біологічних систем, що детоксикують, (гемосорбція, гемодіаліз, форсований діурез тощо), вказав тільки на перспективність застосування системи електрохімічного окислення як найбільш ефективного, фізіологічного й технічно нескладного методу детоксикації організму. Виражений лікувальний ефект ГХН при низці захворювань і станів організму пов'язаний не тільки з його детоксикаційними властивостями, але і здатністю покращувати показники крові, підвищувати імунний статус, надавати протизапальну й антигіпоксичну дію. Провідною реакцією нейтралізації токсинів і продуктів метаболізму в організмі є їхнє окиснення на спеціальному детоксикувальному ферменті — цитохромі Р-450 [52, 56].

Фізіологічний ефект детоксикації зумовлений тим, що окислені субстанції в організмі стають такими, що розчиняються у воді (гідрофобні токсини перетворюються в гідрофільні) і, завдяки цьому, активно включаються в процеси інших метаболічних перетворень і виводяться назовні. Загалом цей процес у клітинах печінки є окисненням, яке посилене молекулярним киснем і каталізуванням цитохромом Р-450. Цю найважливішу детоксикаційну функцію печінки не може повністю компенсувати жодна інша система організму. При тяжких формах інтоксикації печінка не справляється повністю зі своїми дезінтоксикаційними функціями, що призводить до отруєння організму й активації патологічних процесів. Імітуючи монооксидазную систему організму, ГХН надає значну допомогу природним детоксикувальним функціям організму як при ендотоксикозах, так і екзотоксикозах, а у випадку з токсальбуміном він виявляється просто не замінним [202].

Розчини ГХН використовують замість хлорного вапна при поточній, заключній та профілактичній дезінфекції для знезараження різних предметів і виділень в осередках інфекційних захворювань, а також для знезараження

спеціальних об'єктів. Знезараження проводять зрошенням, протиранням, миттям, замочуванням об'єктів, які не псуються при такому способі оброблення [143].

Простота виготовлення робочого розчину, хороші результати в боротьбі із численними збудниками інфекцій, іноді стійкими до дії практично всіх антибіотиків, дали змогу рекомендувати розчини ГХН для широкого застосування в разі надання медичної допомоги [51].

Лікування розчинами ГХН створює можливість не тільки рівноцінно компенсувати гострий дефіцит низки коштовних лікарських засобів, а й перейти на якісно новий рівень медичної допомоги [43].

Дешевизна, доступність і універсальність ГХН дає можливість у наш непростий час хоча б частково відновити соціальну справедливість і забезпечити якісною допомогою населення в будь-якій точці України. Ці ж переваги роблять його важливим компонентом для підтримання високих гігієнічних стандартів у всьому світі. Особливо яскраво це виявляється в країнах, що розвиваються, де використання ГХН стало вирішальним чинником для зупинення епідемій холери, дизентерії, черевного тифу та інших водних біотичних захворювань [181].

Так, під час спалаху холери в країнах Латинської Америки й Карибського басейну наприкінці ХХ століття завдяки ГХН вдалося звести до мінімуму захворюваність і смертність, про що було повідомлено на симпозіумі з тропічних хвороб, що проходив під егідою Інституту Пастера [39].

Отже, заходи щодо здійснення ентеральної терапії мусять мати комплексний характер, включаючи назоінтестинальну інтубацію з декомпресією кишечника, ентеральний лаваж і ентеросорбцію, раннє ентеральне харчування, застосування пребіотиків і фармаконутрієнтів. Вибір цих препаратів різноманітний, але деякі з них недоступні, інші коштовні. Ми не зустріли в доступній літературі схеми ранньої ентеральної терапії з використанням доступних і досить ефективних лікарських засобів для онкологічних пацієнтів у післяопераційному періоді після мультиорганних операцій. Це питання є актуальним для стаціонарів різного рівня [175, 188, 200].

Резюме

Отже, проведений літературний огляд вказує на те, що інтенсивна терапія в онкологічних хворих після мультиорганних оперативних втручань із СЕН має бути ранньою, диференційованою, спадкоємною, комплексною [45, 57, 113, 128] і містити корекцію гемодинамічних порушень і усунення гіперперфузії тканин [75, 158], забезпечення повноцінної вентиляції легень і необхідного серцевого викиду [88], боротьбу з гіпоксією, ацидозом [48, 115] і початковими виявами печінково-ниркової недостатності [46, 66, 69, 154].

Невідкладні заходи мусять бути спрямовані на усунення порушень кровообігу й дихання, нормалізацію функції центральної нервової системи й відновлення нормального перебігу обмінних процесів [72, 87, 133]. У комплексі таких заходів основна роль належить медикаментозній корекції [57, 107, 116, 125, 139], з підвищенням ефективності якої розширюються можливості запобігання розвитку СПОД [67, 82], створюються умови для ранньої та активної хірургічної корекції ушкоджень [114], що в сукупності з іншими заходами знижує ризик несприятливих виходів і ускладнень в онкологічних хворих із СЕН [51, 58, 89, 119].

Треба зазначити, що сучасним аспектам інтенсивної терапії СЕН після мультиорганних операцій в онкологічних хворих присвячено значну кількість робіт [8, 93, 116, 127, 146]. Детально розроблені та впроваджені в клініку методи збалансованої епідуральної блокади [143], визначені питання належного об'єму й темпу інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ) з огляду на тяжкість травматичного шоку [23, 41, 46, 131, 140, 160] і крововтрати [43, 66, 114, 136].

Зважаючи на концепцію патогенезу СЕН в онкологічних хворих після мультиорганних оперативних втручань [141, 144, 151], яка, зі свого боку, призводить до утворення стресорних виразок ШКТ [47, 52], наростання внутрішньочеревного тиску, порушення усмоктування, заходи профілактики мусять бути спрямовані на попередження та ліквідацію місцевих і загальних

порушень кровообігу, гіпоксії, гіповолемії, метаболічних розладів, печінково-ниркової та серцево-легеневої недостатності [160].

Одне з основних місць у публікаціях останніх років займає профілактика й лікування ендогенної інтоксикації у хворих із СЕН після мультиорганних втручань із використанням методів зв'язування і виведення ендотоксинів [48, 66, 114, 138]. Проведено дослідження та визначено особливу роль корекції енергетичних порушень унаслідок проведення раннього ентерального [131] та парентерального харчування [137, 140].

Отже, узагальнювальних робіт, присвячених діагностичній, профілактичній і лікувальній тактиці при СЕН в онкологічних хворих після мультиорганних оперативних втручань, у доступній літературі недостатньо, а опубліковані дані досить суперечливі.

Наразі є необхідність удосконалення інтенсивної терапії. Розв'язання цієї проблеми вимагає наукового обґрунтування вибору пріоритетних напрямів і застосування сучасних технологій для діагностики, профілактики та інтенсивної терапії онкологічних хворих із СЕН відповідно до особливостей і патогенетичних закономірностей її перебігу.

Усе зазначене зумовило вибір напряму й доцільність проведення цього наукового дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика клінічного матеріалу

Оснoву цього дослідження склали матеріали спостережень 71 онкологічного хворого, які проходили лікування на базі відділення онкологічної хірургії та відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії (ВАІТ) ДУ «ІМРО ім. С.П. Григор'єва НАМН України» в період із 2019 до 2021 рр. Дослідження проводилося на клінічній базі медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна, зважаючи на етичні та законодавчі норми та вимоги виконання наукових досліджень, у межах договору про науково-практичне співробітництво між зазначеними установами.

Усі дослідження проводилися в атестованих підрозділах ДУ «ІМРО НАМН України»: лабораторія клінічної діагностики (свідоцтво про атестацію № 01–0014/2019 від 05.02.2019 р., чинне до 08.02.2022 р.), клініка ДУ «ІМРО ім. С.П. Григор'єва НАМН України» (пройшла акредитацію, акредитаційний сертифікат на вищу категорію № 014402, серія МОЗ України, від 25.05.2019 р., чинний до 24.05.2022 р.).

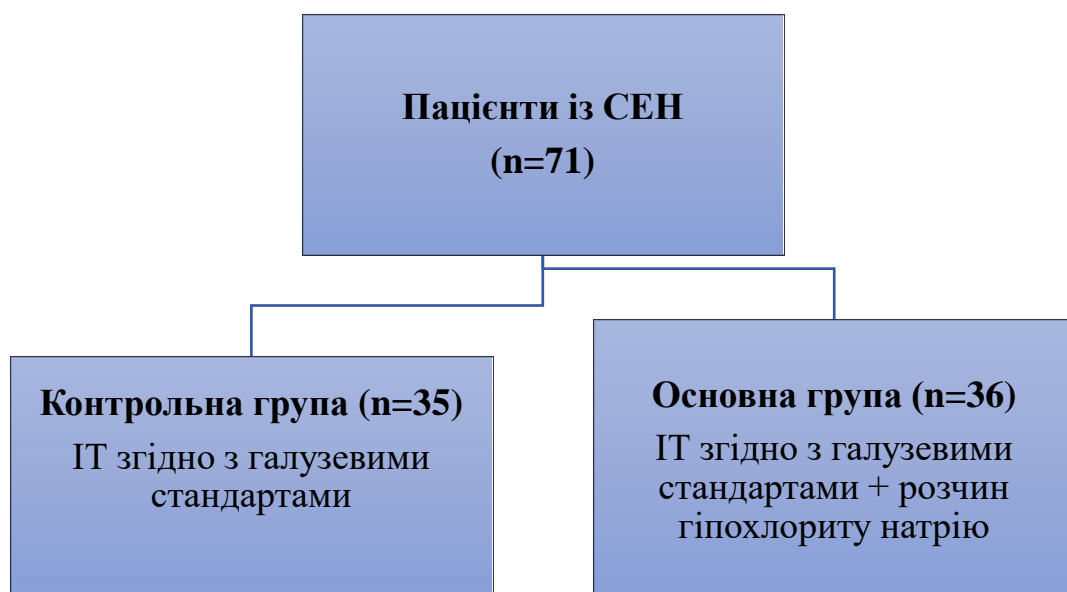


Рис. 2.1 Структура розподілу пацієнтів на групи

Вік пацієнтів, які були залучені до дослідження, коливався від 18 до 90 років; середній вік пацієнтів склав $58,2 \pm 2,8$ р. Кількість жінок у групі склала 40 (56,4 %) осіб, чоловіків — 31 (43,6 %). У досліджуваній вибірці налічувалося 35 (49,3 %) хворих похилого віку, лікування яких у післяопераційному періоді було найскладнішим, що пов'язано із закономірними біологічними та віковими змінами, супутньою патологією тощо (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Характеристика пацієнтів, які проходили лікування

Стать	Вік (роки)					Загалом
	< 40	41 – 60	61 – 74	75 – 90	> 90	
Чоловіки, абс. (%)	4 (5,6)	14 (19,7)	9 (12,7)	4 (5,6)	(0)	31 (43,7)
Жінки, абс. (%)	5(7)	12(16,9)	14 (19,7)	8 (11,3)	1 (1,4)	40 (56,3)
Загалом	9(12,7)	26 (36,6)	23 (32,4)	12 (16,9)	1 (1,4)	71 (100)

Групі дослідження, яка налічувала із 71 особи, проводили мультиорганні операції (мультиорганні операції в онкології охоплюють такі хірургічні втручання, як комбіновані, одномоментні на кількох органах, поєднані, циторедуктивні, реконструктивно-відновлювальні), а саме:

— лапаротомія комбінована черевно-анальна резекція прямої кишки, резекція сечовода, анастомоз за Боарі;

— лапаротомія евісцерація малого тазу;

— лапаротомія розширена гастректомія D2, спленектомія;

— лапаротомія нефректомія, гемірезекція сечового міхура;

— лапаротомія екстерпація матки з придатками, радикальна мастектомія за Мадденом;

— панкреатодуоденальна резекція;

— гемігепатектомія, операція Гартмана;

— стернотомія видалення пухлини середостіння з лімфодисекцією медіастинальних, шийно-підключичних лімфатичних вузлів із резекцією грудинно-ключично-соскоподібного м'яза;

— операція Осава- Горлока;

— торакотомія розширена комбінована пульмонектомія з інтраперикардальним обробленням судин, резекція перикарду, резекція плеври.

Усі пацієнти були оперовані щодо онкологічних захворювань із поширенням онкопроцесу на декілька органів і характеризувалися наявністю СЕН різної стадії, а саме:

— пацієнти, яким проведена інтраопераційна роздільна інтубація тонкої кишки та шлунку;

— пацієнти, яким виконана гастректомія, та проводилася інтраопераційна інтубація тонкої кишки нище за зону анастомозу на 15 см;

— пацієнти із легкою, середньою і тяжкою формами СЕН, яким встановили назоінтестинальний зонд у тонку кишку;

— пацієнти, які перебували в термінальному стані;

— пацієнти, яким із тих чи інших причин не провели інтраопераційну назоентеральну й назогастральну інтубацію.

Розподіл хворих за локалізацією оперативного втручання подано на рис. 2.2.



Рис. 2.2 Характеристика хворих за локалізацією оперативного втручання (відсоток від загальної кількості випадків у групі)

Залежно від ураженого органу пацієнтів розподілили на п'ять груп: 28 (39,4 %) — пацієнти із захворюванням тонкої, товстої кишки, 9 (12,6 %) — пацієнти із захворюванням підшлункової залози, печінки 13 (18,2 %) — пацієнти із захворюванням шлунку, стравоходу, 14 (19,6 %) — пацієнти із захворюванням легень, 7 (9,8 %) — пацієнти із захворюванням середостіння. Усім пацієнтам із колоректальним раком, раком підшлункової залози, раком шлунку та стравоходу виконано оперативне втручання з лапаротомним доступом. Інтраопераційно виконувалася роздільна назогастральна й назоінтестинальна інтубація ШКТ зондом № 18 за зв'язку Трейца та дронування черевної порожнини. Онкологічним хворим на рак легень та рак середостіння оперативне втручання виконували з торакотомного доступу з дронуванням плевральної порожнини за Бюлау. Назоінтестинальну інтубацію онкологічним хворим на рак легень та рак середостіння виконували ендоскопічним методом [34].

У вибірці була проведена ідентифікація пацієнтів із високим ризиком ускладнень у післяопераційному періоді. Також була здійснено оцінювання ефективності медикаментозної терапії в стандартному варіанті в порівнянні з індивідуалізованими в онкологічних хворих із СЕН у післяопераційному періоді після мультиорганних операцій. Для цього вся вибірка хворих була розділені на дві групи. До контрольної групи увійшли 35 пацієнтів, яким у післяопераційному періоді провели терапію, згідно з галузевими стандартами (уніфіковані клінічні протоколи, затверджені наказом МОЗ України: № 703 від 12.07.2016 та № 387 від 04.06.2014). Крім того, наказ МОЗ України № 590 від 28.02.2020 «Про затвердження протоколів про надання допомоги за спеціальністю «Анестезіологія та інтенсивна терапія».

Основну групу (групу дослідження) склали 36 хворих, яким, крім зазначеної терапії згідно з галузевими стандартами, проводили заходи непрямой електрохімічної детоксикації (НЕХД) через введення розчину ГХН через

гастроінтестинальний зонд у кількості 300–600 мг. Об'єм інфузії складав 400 мл на добу з доданням 3 % розчину перекису водню по 10 мг/кг на добу.

У контрольній групі повторно прооперували 14 пацієнта (38,8 %), а в основній — 7 (9,9 %) пацієнтів. Більшість показань для повторного оперативного втручання були встановлені при первинному оперативному втручанні, що включало необхідність етапних санацій. Частота повторних оперативних втручань у контрольній групі була на 49,3 % більше, ніж в основній (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Частота оперативних втручань в залежності від нозології та стадії СЕН

Нозологія	Стадія СЕН	Кількість повторних операцій в групах			
		контрольна група, n = 35 абс. (%)		основна група, n = 36 абс. (%)	
		однократно	повторно	однократно	повторно
Колоректальний рак	1	9 (12,6)	0	7 (9,9)	1 (1,4)
	2	2 (2,8)	1 (1,4)	3 (4,2)	4 (5,6)
	3	2 (2,8)	9 (12,6)	3 (4,2)	2 (2,8)
Рак підшлункової залози	1	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0
	2	1 (1,4)	0	2 (2,8)	0
	3	1 (1,4)	3 (4,2)	1 (1,4)	0
Рак шлунку та стравоходу	1	0	0	0	0
	2	2 (2,8)	0	1 (1,4)	0
	3	2 (2,8)	0	1 (1,4)	0
Рак легень	1	3 (4,2)	1 (1,4)	4 (5,6)	0
	2	1 (1,4)	0	0	0
	3	1 (1,4)	0	0	0
Рак середостіння	1	1 (1,4)	0	3 (4,2)	0
	2	1 (1,4)	0	0	0
	3	1 (1,4)	0	0	0
Загалом		28 (39,5)	14 (19,7)	22 (30,9)	7 (9,9)

Поряд з основним захворюванням у пацієнтів була виявлена супутня патологія, яка обтяжувала перебіг основного захворювання, посилювала ступінь тяжкості і впливала на тактику лікування. Супутні захворювання відзначені у 46

пацієнтів (64,7 %), а у 25 (35,2 %) пацієнтів діагностовано кілька супутніх захворювань (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Супутні захворювання

Супутні захворювання	Основна група, n = 36	Контрольна група, n = 35
Ішемічна хвороба серця	10 (14,0)	9 (12,6)
Атеросклероз магістральних судин	6 (8,4)	8 (11,2)
Миготлива аритмія	5 (7,0)	4 (5,6)
Гіпертонічна хвороба	10 (14,0)	8 (11,2)
Цукровий діабет	3 (4,2)	4 (5,6)
Хронічні обструктивні захворювання легень	2 (2,8)	2 (2,8)

У ранньому післяопераційному періоді лікування та спостереження всіх хворих здійснювалося в умовах ВАІТ, де проводили комплексну терапію, згідно з наказами МОЗ України та галузевими стандартами.

Для профілактики тромбозу і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) здебільшого застосовували низькомолекулярні гепарини, еластичне бинтування нижніх кінцівок, а також ранню активізацію пацієнтів.

Для профілактики утворення стрес-виразок шлунково-кишкового тракту вводили інгібітори протонної помпи, гастропротектори та раннє ентеральне живлення. За показаннями призначали респіраторне та гемодинамічне підтримання, корекцію водно-електролітного та кислотно-основного балансу, екстракорпоральні методи детоксикації (гемофільтрація або плазмаферез). Усім пацієнтам у післяопераційному періоді проводили продовжену епідуральну анестезію.

Об'єм і якісний склад інфузійної терапії визначали індивідуально, зважаючи на ступінь гіповолемії, наявність периферичних набряків, показники гемодинаміки й респіраторної функції легень. У середньому об'єм інфузії становив, залежно від віку й гемодинамічних показників, 25–30 мл/хв.

Антибактеріальну терапію проводили до- й інтраопераційно, подальшу терапію призначали, зважаючи на нозологічний діагноз, локалізацію первинного вогнища, передбачувані збудники до отримання результатів бактеріологічного дослідження. Після отримання результатів бактеріологічного дослідження проводили корекцію антибактеріальної терапії з огляду на збудника та чутливості.

При надходженні оцінювалася тяжкість стану за шкалою APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), що дало змогу визначити ступінь порушення основних систем і органів, а також оцінити в динаміці ефективність лікування. За кількістю балів за шкалою APACHE II пацієнти були розділені на чотири підгрупи: легкого, середнього, тяжкого та вкрай тяжкого ступеня (табл. 2.4).

Як видно з таблиці 2.4, 43,6 % пацієнтів мали легкий, 28,2 % — середній та 19,7 % — тяжкий ступінь. Вкрай тяжкий стан був у 8,4 % пацієнтів.

Контрольна й основна групи були порівнянні за статтю, віком, нозологією, ступенем тяжкості стану за APACHE II.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих за шкалою APACHE II

Група	Ступінь тяжкості в балах за APACHE II, абс. (%)				Загалом
	6–9	10–15	16–21	> 21	
Контрольна	16 (45,7)	9 (25,7)	6 (17,2)	4 (11,4)	35 (100)
Основна	15 (41,7)	11 (30,6)	8 (22,2)	2 (5,5)	36 (100)
Загалом	31 (43,6)	20 (28,2)	14 (19,7)	6 (8,4)	71 (100)

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Методи діагностики синдрому ентеральної недостатності

Для розв'язання поставлених в роботі завдань і для контролю за станом параметрів гомеостазу було використано комплекс клініко-лабораторних, інструментальних, спеціальних досліджень.

У процесі клініко-лабораторного обстеження досліджено показники:

— порушення гемостазу — клінічний аналіз крові та сечі, коагулограма, вміст K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Mg^{2+} ; кислотно-основний стан;

— основні клініко-біохімічні показники з високою діагностичною значущістю (прокальцитонін, сечовина, креатинін тощо) за відповідними стандартними біохімічними методиками.

Коагулограма (гемостазіограма, аналіз крові на згортання, оцінювання згортання крові) — комплексне дослідження, що дає змогу оцінити порушення в системі згортання крові на підставі визначення таких показників, як активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час, протромбіновий час і протромбіновий індекс, фібриноген, розчин фібрин-мономерного комплексу (РФМК).

2.2.2 Клініко-інструментальне обстеження

Вимірювання центрального венозного тиску дає змогу визначити тиск крові в правому передсерді, що є важливою діагностичною інформацією при порушеннях центральної гемодинаміки. Рівень центрального венозного тиску (ЦВТ), тобто тиску в правому передсерді, робить істотний вплив на величину венозного повернення крові до серця. Катетер для вимірювання ЦВТ встановлюють у такий спосіб, щоб його кінець знаходився якомога точніше над місцем впадання верхньої порожнистої вени в праве передсердя.

Проводили вимірювання артеріального тиску та частоти серцевих скорочень; визначення частоти дихання (ЧД). $ЧД \geq 20$ хв-1 або $paCO_2 \leq 32$ mm Hg розглядали як гіпервентиляцію.

Проводили електрокардіографію, що дало змогу оцінити найважливіші функції серця: автоматизм, збудливість і провідність.

Електроентерографію застосовували як неінвазивне дослідження електричної активності ШКТ, що дало змогу визначати наявність моторики з допомогою комп'ютерного електрогастроентерографа BIONOMADIX, який виготовляє фірма «ВІОРАС» в США.

Бактеріологічне дослідження — це стандартна операційна процедура дослідження груп мікроорганізмів сімейства *Staphylococcaceae* роду *Staphylococcus*. Процедуру проводили в бактеріологічному відділі лабораторної діагностики та імунології державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка НАМНУ», договір № 3 від 21.01.2019 р. Нормативні посилання: Наказ МОЗ України від 04.13 р. № 236 «Про організацію контролю та профілактики післяопераційних гнійно-запальних інфекцій, спричинених мікроорганізмами, резистентними до дії антимікробних препаратів». СОП бак. груп № 2 «Приготування поживних середовищ, котрі використовуються при дослідженні на групу мікроорганізмів родини *Staphylococcaceae* роду *Staphylococcus*».

Вимірювання температури тіла з визначенням категорій $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (фебрильна температура) або $\leq 36^{\circ}\text{C}$ (гіпотермія).

Оглядова рентгенографія черевної порожнини застосовувалася для виявлення скупчення рідини та газів у просвіті й поза порожнистих органів, у черевній порожнині та для оцінювання стану стінок тонкої та товстої кишки та перфоративних ускладнень.

Хворим із гострою кишковою непрохідністю виконували контрастне дослідження (ентерографія) при надходженні й у динаміці в ранньому післяопераційному періоді. Методика ентографії полягала в уведенні пацієнтові контрастної речовини (рідка завись барію) перорально або через назоінтестинальний зонд. Уводили 20 мл 76% водорозчинної контрастної речовини у 200 мл води.

Локальне здуття поодиноких петель тонкої кишки зі скупченням невеликої кількості газу в товстій кишці, не чіткі горизонтальні рівні рідини в петлях тонкої

кишки, що не змінена, на оглядовому поліпозиційному рентгенологічному дослідженні черевної порожнини інтерпретувалися як СЕН I стадії.

УЗД черевної порожнини мало на меті виявлення деструктивних змін внутрішніх органів, оцінювання стану тонкої кишки (діаметр кишок, стан стінки, складок, характер перистальтики), визначення скупчення ексудату в черевній порожнині, внутрішньопросвітнього скупчення рідини в петлях кишок і їхній рух.

Підвищення пневматизації кишкових петель зі скупченням рідини в окремих петлях при діаметрі петель кишок не більше ніж 3 см зі збереженою перистальтикою розцінювалися як СЕН I стадії.

Розширення петель тонкої кишки понад 3 см зі скупченням рідини й неоднорідністю вмісту в них, поява застійного вмісту в шлунку, потовщення та набряк кишкової стінки та її складок понад 4 мм зі зміною її структури, уповільнення перистальтики, незначна кількість вільної рідини між петлями розцінювали як СЕН II стадії.

При гострій спайковій тонкокишкової непрохідності (СЕН III) визначаються розширені (понад 4 см) петлі кишечника із застійним вмістом, потовщенням і неоднорідністю стінки, наявність вільної рідини в черевній порожнині.

Оцінювання ефективності проведеної терапії в групах проводили за результатами відновлення функціональної активності ШКТ, динамікою загальної тяжкості стану хворих і вираженістю органної дисфункції, клінічним підсумками лікування.

Результати й терміни відновлення функціональної активності ШКТ оцінювали комплексно за клінічними даними: аускультативною активністю перистальтики кишечника, скидання вмісту по назогастральному зонду, відходженню газів і появі випорожнень, показниками комплексу променевих методів діагностики й енергетичного об'єму ентерального харчування

2.2.3 Методика ентеральної терапії в основній групі

У післяопераційному періоді в пацієнтів при наявності СЕН була така тактика: щодня впродовж проведення курсу НЕХД із допомогою ГХН о 9:00 годині ранку відбувалося оцінювання тяжкості хворих, забір матеріалів для оцінювання клініко-лабораторних показників та компенсація життєво важливих функцій, а потім безпосередньо непряма електрохімічна детоксикація. Після введення розчину та експозиції впродовж 40 хв шляхом стискання зонд переводили на пасивний відтік. З появою перистальтичних хвиль і при відсутності протипоказань починали нутритивну підтримку.

Енергетичний обсяг ентерального харчування, отриманого хворим, розраховували в перерахунку на ізокалорійну суміш, яка містить 1 ккал/мл.

На початку гострої стадії загальна енергетична цінність ентерального харчування становила не більше ніж 20–25 ккал/кг (ідеальної маси хворого) на добу, у стадії стабілізації стану і відновлення — 25–30 ккал/кг (ідеальної маси хворого) на добу. Вміст білка приблизно дорівнював 1,3–2,0 г/кг/д, глюкоза становила 30–60 % небілкових калорій, з підтриманням рівня відносної нормоглікемії (до 8 ммоль/л).

2.2.4 Методи інтегрального оцінювання тяжкості стану пацієнтів

Аналіз динаміки загальної тяжкості стану хворих і вираженості органної дисфункції (при надходженні й щодня в процесі лікування у ВАІТ) здійснювався з використанням об'єктивних клініко-лабораторних показників і шкал оцінювання тяжкості стану хворих:

- 1) АРАСНЕ II [35];
- 2) тяжкість ендотоксикозу за В. К. Гостищевим (1996 р.) [36];
- 3) ступінь поліорганної недостатності за шкалою SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score/Sequential Organ Failure Assessment) [35].

Оцінювалися також показники гемостазу, кислотно-основного стану, газів крові.

Трофологічний статус — сукупність структурно-функціональних і метаболічних показників організму, які зумовлені статтю, віком і конституцією пацієнта й забезпечують нормальний гомеостаз та адаптаційні резерви організму.

Усім пацієнтам, які надійшли до ВАІТ, проводили також оцінювання трофологічного статусу і функцій скелетної мускулатури, які включали:

— соматометричні (антропометричні) дані — зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність м'язів плеча (ОМП), товщина шкірно-жирової складки (ТШЖС) у середній третині плеча;

— оцінювання соматичного пулу білка через визначення ОМП;

— ручна динамометрія (у пацієнтів, які перебували у свідомості);

Масу тіла визначали зважуванням. ІМТ розраховували за загальноприйнятою формулою:

$$M_i \left[\frac{\text{кг}}{\text{м}^2} \right] = \frac{M[\text{кг}]}{H^2[\text{м}]} \quad (2.1)$$

де M_i — ІМТ, M — маса, H — зріст.

Нормальні показники ІМТ у дорослих людей становить 21–25 кг/м². Зменшення ІМТ нижче за 20 кг/м² розглядалося як сильне виснаження пацієнта і показання до проведення нутритивної підтримки, ІМТ нижче 17 кг/м² свідчив про значну виснаженість.

Серед пацієнтів первинна гіпотрофія при надходженні (ІМТ < 20 кг/м²) була виявлена лише у 8 (2,2 %) пацієнтів.

Метаболічні коефіцієнти:

— чинник активності: ліжковий режим — 1,1, палатний режим — 1,2, загальний режим — 1,3;

— чинник пошкодження: невеликі операції — 1,1, переломи кісток, великі операції, перитоніт, сепсис, тяжка політравма;

— черепно-мозкова травма — 1,7, дефіцит маси тіла: від 10 до 20 % — 1,1, від 20 до 30 % — 1,2; понад 30 % — 1,3;

— термальний чинник: t° тіла 38 °С — 1,1, t° тіла 39 °С — 1,2, t° тіла — 40 °С 1,3, t° тіла 41 °С — 1,4.

Для оцінювання поживного статусу в динаміці й діагностиці білково-енергетичної недостатності визначали окружність плеча в його середній третині неробочої руки за допомогою розтягування пластикової стрічки, товщину шкірно-жирової складки над трицепсом за допомогою калипера. З використанням цих показників розрахунковим методом визначали ОМП для визначення стану соматичного пулу білка:

Норма ОМП для чоловіків — 23,0–25,7 см, для жінок — 21–23,4 см.

Оцінювання харчового статусу (ІМТ, ОМП, ОП, ТШЖС), ручну динамометрію проводили в динаміці на першу та десятю добу після операції.

Серед ускладнень виділяли повторні оперативні втручання (релапаротомії), розвиток нозокоміальної пневмонії і шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) у ВАІТ, виникнення епізодів гострої серцево-судинної та гострої дихальної недостатності, збільшення ступеня порушення свідомості під час проведення ентеральної терапії, формування ерозивно-геморагічних змін у трахеобронхіальному дереві за даними бронхоскопії. Брали до уваги тривалість перебування хворих у ВАІТ і в стаціонарі (дані параметри розраховували з дня надходження до ВАІТ).

2.2.5 Метод лікування розчином натрію гіпохлориту

Метод лікування СЕН після мультиорганних втручань передбачає застосування лікарських засобів через назоінтестинальний зонд у післяопераційному періоді.

До лікування визначали вміст патогенної бактеріальної флори кишечника та її чутливість до антибіотиків, при наявності двох і більше колоній флори, резистентних до антибіотиків, починали лікування ізотонічним розчином натрію ГХН концентрацією 300 мг/л, об'ємом інфузії 400 мл із паралельним моніторингом вмісту бактеріальної флори на першу, третю та п'яту добу і при наявності активної патогенної флори, зокрема, стафілококів, корегували схему лікування: збільшуючи концентрацію натрію ГХН до 600 мг/л та додатково

додавали 1,0 мл перекису водню 3 %. НЕХД проводилась 1 раз на добу впродовж 7–10 діб.

Розчин ГХН отримували шляхом електролізу ізотонічного розчину натрію хлориду (0,89 % NaCl) на апараті електрохімічної детоксикації організму «ДЕО-01-Фенікс АМП».

Використання іммобілізованої форми 0,03 % розчину ГХН зумовлено тим, що він має виражену протизапальну дію, біологічно інертний і не впливає негативно на функції організму. Показано, що при його застосуванні для санації черевної порожнини у хворих із перитонітом швидше відбувається відновлення перистальтики кишечника, знижується вираженість інтоксикаційного синдрому, зменшується кількість післяопераційних ускладнень, знижується летальність хворих і зменшується спайковий процес [2].

Метод здійснювали в такий спосіб. Хворому під час операції проводили інтубацію кишечника шляхом введення зонда через ніс у просвіт кишечника з діагностичною та лікувальною метою. Інтенсивну терапію проводили, залежно від якісного та кількісного вмісту бактеріальної мікрофлори кишечника. Для цього відразу після операції проводили мікробіологічне дослідження та визначали вміст патогенної бактеріальної флори кишечника. При її наявності робили аналіз чутливості до антибіотиків. При наявності двох і більше колоній флори, резистентних до антибіотиків, проводили лікування шляхом введення через назоінтестинальний зонд розчину ГХН концентрацією 300 мг/л в об'ємі 400 мл.

Паралельно здійснювали моніторинг вмісту бактеріальної флори на першу, третю та п'яту добу для контролю ефективності лікування та своєчасної корекції схеми лікування. При зменшенні або відсутності патогенної мікрофлори лікування проводили до 7 днів після операції.

При наявності в кишечнику хворого активної патогенної флори, зокрема стафілококів, на третю або п'яту добу концентрацію ГХН збільшували до 600 мг/л та додатково додавали 1,0 мл 3 % перекису водню. Лікування проводили до 10 діб до повного знищення патогенної мікрофлори. Стабілізація рівня патогенних штамів мікрофлори у хворих свідчила про ефективність лікування.

Хворим при підвищенні рівня патогенної мікрофлори кишечника додатково проводили визначення рівня біохімічних маркерів синдрому системної запальної відповіді, підвищення рівня яких дало змогу об'єктивно оцінити картину СЕН як пускового механізму септичних станів.

На основі власних даних встановлено позитивний вплив сумісної дії розчину ГХН та перекису водню у визначених концентраціях на вміст патогенної бактеріальної флори кишечника. Контроль вмісту бактеріальної флори кишечника проводили після операції на першу, третю та п'яту добу на фоні інтенсивної терапії, який створив можливість підтвердити його ефективність.

2.2.6 Лабораторні методи дослідження

Дослідження проводили в лабораторії клінічної діагностики ДУ «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва НАМН України» (свід-во. про атестацію № 01–0014/2019 від 05.02.2019 р., чинне до 08.02.2022 р.).

Відповідно до мети та завдань дослідження проведено оцінювання біохімічних показників — загальний білок (г/л), сечовина (ммоль/л), сечова кислота, (ммоль/л), креатинін (ммоль/л), загальний білірубін (ммоль/л), прямий білірубін, (ммоль/л), непрямий білірубін, (ммоль/л), глюкоза (ммоль/л), γ -глутамилтрансфераза (ГГТ, Од/л), лужна фосфатаза (ЛФ, Од/л) аланінамінотрансфераза (АЛТ, ммоль/год \times л), аспартатамінотрансфераза (АСТ, ммоль/год \times л). Вимірювання проводили на аналізаторі «RESPONS 910» (виробник DiaSys, Німеччина). Для дослідження біохімічних показників венозну кров збирали у вакуумні пробірки з активатором згортання. Вивчали показники кислотно-основного стану: рН, рСО₂ мм рт ст, ВЕ, ммоль/л, ммоль/л, лактат, ммоль/л, вимірювання проводили на аналізаторі «RESPONS 910» (виробник DiaSys, Німеччина).

Для проведення морфометричного дослідження венозну кров збирали в антикоагулянт ЕДТА у співвідношенні 9: 1. Аналіз проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі RT-7600 (КНР). В основі підрахунків еритроцитів

(RBC — Red Blood Cells), лейкоцитів (WBC — White Blood Cells) і тромбоцитів (PLT — Platelets) лежить кондуктометричний метод. Відсотковий вміст лімфоцитів (W-SCR — WBC-Small Cell Ratio) і нейтрофілів (W-LCR — WBC-Large Cell Ratio) обчислюється аналізатором при підрахунку загальної кількості лейкоцитів за розміром амплітуд, які виникають при проходженні клітин через апертуру з певним діаметром.

Для дослідження показників системи згортання крові венозну кров збирали у вакуумні пробірки, що містять буферний розчин натрію цитрату 3,2 %. Вивчали такі показники системи згортання крові: активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий індекс, фібриноген (за Рутберг), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий час (за Квіком) та D-димер. Показники коагулограми визначали на автоматичному коагулометрі ACL TOP 300 CTS, рівень D-димерів — на коагулометрі Coag 2D. Час згортання крові визначали за методом Лі-Уайта.

2.2.7 Статистичне оброблення результатів дослідження

Застосовані засоби програмного забезпечення Microsoft Office (№ ліцензії: 00330–71337–64969-AAOEM), IBM SPSS Statistics Premium Faculty Pack 20.0 та IBM SPSS Statistics Author Pack 20.0 (№ ліцензії: 5725-A54).

Формат запису результатів вимірів та розрахунків — $M \pm m$.

Статистичне оброблення цифрових даних, подане в додатку А, здійснювалася в напрямку перевірки гіпотез щодо порівняння статичних та динамічних властивостей біомедичних показників для основної та контрольної груп. Що стосується статичних характеристик, то як основну гіпотезу H_0 приймали висновок, що показники основної та контрольної груп збігаються. У такому разі доцільно використовувати параметричний тест Стьюдента, що перевіряє статистичні гіпотези щодо співпадання або відмінності середніх значень досліджуваних біомедичних показників. Розрахунки проведені із застосуванням стандартного пакету прикладних програм Microsoft Excel, «Аналіз даних» — «t -

тест». При порівнянні груп за аналізованими параметрами перевіряли нульову статистичну гіпотезу про відсутність відмінностей між ними. Граничний рівень статистичної значущості (ймовірність, що статистична гіпотеза вірна, але помилково відхилена, згідно з розрахунком) при порівнянні результатів дорівнював 0,05. Нижче цих рівнів відмінностей результатів у порівнюваних групах або підгрупах вважали статистично значущими (ризик $p=0,05$).

Для тестування даних, що відбивають динаміку біомедичних показників було використано програми, що використовують функцію CORREL Microsoft Excel в розділі «Аналіз даних» — «Кореляція» та «Регресія».

Програма «Кореляція» була використана для одержання точкових оцінок парної лінійної кореляції досліджуваних показників із часом їхнього спостереження, як для основної так і для контрольної груп. Програма «Регресія» використовувалася для дисперсійного аналізу отриманих регресій, що дає змогу оцінити статистичну значущість коефіцієнтів парної лінійної кореляції. Як основну гіпотезу Но приймали висновок, що критеріальна F-статистика Фішера не перевищує критичне значення, що відповідає ризику $p=0,1$ [201].

РОЗДІЛ 3

ДІАГНОСТИКА СИНДРОМУ ТА СТУПЕНІВ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИ Х ПІСЛЯ МУЛЬТИОРГАННИХ ОПЕРАЦІЙ

3.1 Дослідження кардіогемодинаміки при використанні стандартної терапії

Кардіогемодинаміка є основою, через яку реалізується велика кількість органних недостатностей. У зв'язку, з цим в першу чергу, представимо динаміку показників, що характеризують систему кровообігу в ранньому післяопераційному періоді під дією інтенсивної терапії. Показники гемодинаміки, збір яких проводився щодня о 7:00 та 19:00 (за необхідності частіше), на тлі адекватного знеболення за період спостереження були в середньому в межах норми (табл. 3.1).

За необхідності проводили корекцію нестабільної гемодинаміки за допомогою постійної інфузії вазопресорів, кардіотоніків або, навпаки, гіпотензивних речовин.

У всіх пацієнтів була помірна тахікардія, більш виражена в 1 добу після операції.

Показники кровообігу	Групи	1 доба	3 доба	5 доба	7 доба
АТ сист, мм рт. ст.	основна	120±3,7**	115±3,9	120±3,6	130±3,8
	контрольна	100±4,2*	105±3,6	110±3,9	120±4,0
АТ діаст, мм рт. ст.	основна	75±3,4	70±3,5	80±4,1	76±4,2
	контрольна	70±3,9	65±3,4	70±3,8	80±4,0
Пульс, хв ⁻¹	основна	96±3,0	75±3,8	74±3,1	72±3,2
	контрольна	92±3,2	84±4,1	82±3,4	80±3,8
ЦВТ мм вод. ст.	основна	40±3,9	45±4,2	35±4,7	30±2,7
	контрольна	50±3,7	60±5,9	50±5,8	35±2,3
SpO ₂	основна	99±2,08 %	99±2,2 %	99±2,4 %	99±2,1 %

змішаної крові, %	контрольна	94±2,7 %	96±2,1 %	96±2,6 %	95±2,3 %
-------------------	------------	----------	----------	----------	----------

Таблиця 3.1

Динаміка показників кровообігу в основній та контрольній групах після мультиорганних операцій

Примітка: * — $p < 0,05$ в порівнянні між основною та контрольною групами до інфузії.

Артеріальний систолічний тиск в основній групі до мультиорганних операцій становив 135±4,3 мм рт. ст.; на першу добу після операції — 115±3,9 мм рт. ст.; на третю добу після операції — 130±3,8 мм рт. ст.; на п'яту добу — 128±3,1 мм рт. ст.; на сьому добу після операції — 110±3,8 мм рт. ст.

У контрольній групі після мультиорганних операцій — 140±4,2 мм рт. ст.; на першу добу після операції — 115±3,6 мм рт. ст.; на третю добу після операції — 120±4,0 мм рт. ст., на п'яту добу — 128±3,1 мм рт. ст.; на сьому добу після операції — 110±3,8 мм рт. ст.

Артеріальний діастолічний тиск в основній групі становив до операції 80±3,1 мм рт. ст.; на першу добу після операції — 70±3,5 мм рт. ст.; на п'яту добу після операції — 76±4,2 мм рт. ст.; на сьому добу — 76±4,2 мм рт. ст. В онкологічних хворих у контрольній групі до мультиорганних оперативних втручань — 90±3,2 мм рт. ст.; на першу добу після операції — 65±3,4 мм рт. ст.; на третю добу після операції — 65±3,4 мм рт. ст.; на п'яту добу після операції — 70±3,6 мм рт. ст.; на сьому добу — 80±4,0 мм рт. ст.

Центральний венозний тиск змінювався в такий спосіб: в основній групі становив до інфузії 30,1±2,2 мм вод. ст.; на першу добу після операції — 40,3±2,1 мм вод. ст.; на третю добу після операції — 45,2±2,3 мм вод. ст., на п'яту добу після операції — 35±2,4 мм вод. ст.; на сьому добу — 30±2,1 мм вод. ст. В онкологічних хворих у контрольній групі після мультиорганних оперативних втручань до інфузії ЦВТ становив 30±2,3 мм вод. ст.; на першу добу після

операції — $60 \pm 2,5$ мм вод. ст.; на третю добу після операції — $110 \pm 2,6$ мм вод. ст.; на п'яту добу після операції — $100 \pm 2,4$ мм вод. ст.; на сьому добу — $105 \pm 2,3$ мм вод. ст.

Насичення гемоглобіну киснем у основній групі як до інфузії, так і в післяопераційному періоді практично не змінювалося, а в контрольній групі до інфузії становило — $91 \pm 2,2$ %; на першу добу після операції — $93 \pm 2,8$ %; на третю добу — $88 \pm 2,1$ %; на п'яту добу — $94 \pm 2,0$ %; на сьому добу — $92 \pm 2,3$ %.

3.2 Характеристика термінів та частоти розвитку синдрому ентєральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій

Досліджено терміни та частоту розвитку СЕН. Частота ускладнень залежала від локалізації оперативного втручання та розповсюдження ракового процесу.

За характером ускладнень онкохворі основної групи розподілилися у такий спосіб, що подано в табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Характер післяопераційних ускладнень

Ускладнення	Операція на верхньому поверсі черевної порожнини	Операція на середньому поверсі черевної порожнини	Операція на нижньому поверсі черевної порожнини	Операція на органах грудної порожнини	Операція на середостінні з СВПВ
Гостра виразка	2	—	—	—	—
Перитоніт	3	—	—	—	—
Кровотеча	1	—	—	—	—
Респіраторний дистрес синдром дорослих	—	—	—	—	1
ТЕЛА	—	—	1	—	2
Синдром поліорганної дисфункції	2	—	—	—	—

Синдром поліорганної недостатності	–	2	–	–	–
ССЗВ	2	–	–	–	–
Емпієма плеври	–	–	–	1	1
Інфаркт міокарду	1	–	–	2	1

Виходячи з таблиці 3.2, найбільша кількість ускладнень припадала на операції на органах середостіння з СВПВ. З'ясувалося, що найчастіше ускладнення супроводжували операції на верхньому поверсі черевної порожнини, а найменша їх частота спостерігалася після операцій на органах грудної клітки. Операції на органах середостіння найчастіше ускладнювалися ТЕЛА та респіраторним дистрес-синдромом дорослих.

3.3 Прогностичне значення ступеня ентєральної недостатності для профілактики та лікування ускладнень мультиорганних операцій в післяопераційному періоді

Динаміка кишкової недостатності в післяопераційному періоді становить певний інтерес. Кишечник є посередником багатьох патологічних зрушень, які в підсумку призводять до синдрому поліорганної недостатності. Частота СЕН, в залежності від локалізації хірургічного втручання, подана на рисунку 3.1.



Рис. 3.1 Частота синдрому ентеральної недостатності в післяопераційному періоді

У контрольній групі СЕН був відсутній у перші 3 доби. Серед хворих основної групи, оперованих на верхньому поверсі черевної порожнини, ентеральна недостатність була діагностована у 15 % випадках у перші 3 доби, але на тлі інтенсивної терапії регресувала на 5–7 добу.

Серед хворих основної групи, оперованих на середньому поверсі черевної порожнини, ентеральна недостатність була діагностована в 14 % випадках у перші 3 доби, і під дією інтенсивної терапії регресувала на 5–8 добу.

Серед хворих основної групи, оперованих на нижньому поверсі черевної порожнини, ентеральна недостатність була діагностована в 10 % випадках у перші 3 доби, і під дією інтенсивної терапії регресувала на 3–5 добу.

Серед хворих основної групи, оперованих на органах грудної клітки, ентеральна недостатність була діагностована в 9 % випадках у перші 3 доби, і під дією інтенсивної терапії регресувала на 2 — 3 добу.

Серед хворих основної групи, оперованих на органах середостіння, ентеральна недостатність була діагностована в 7 % випадках у перші 3 доби, і під дією інтенсивної терапії регресувала на 5–6 добу.

Групи відрізнялися за ступенем СЕН на етапах дослідження. Ступінь вираженості ентеральної недостатності різнилася в усіх групах, залежно від анатомо-функціональної зони оперативного втручання. Динаміку показника подано в таблиці 3.3.

Найбільша частота розвитку СЕН виявлена у хворих з операціями на органах черевної порожнини, що становило майже 90 % усіх оперативних втручань.

Таблиця 3.3

Динаміка частоти ступеня СЕН у хворих груп дослідження

Ділянки оперативного втручання	Ступінь СЕН	Доба					
		1	3	5	7	10	15
Органи грудної клітки	I	0	12,1	7,4	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
Середостіння	I	0	18,2	10,7	0	0	0
	II	0	0	0	0	0	0
	III	0	0	0	0	0	0
Верхній поверх ОЧП	I	87,3	67,4	37,2	12,8	3,2	0
	II	38,6	27,4	16,2	7,7	4,6	3,1
	III	0	0	6,7	5,9	0	0
Середній поверх ОЧП	I	89,4	68,3	14,7	9,2	7,4	2,3
	II	39,4	28,6	8,7	5,1	4,5	2,1
	III	0	0	3,9	0	0	0
Нижній поверх ОЧП	I	88,9	67,3	35,8	11,7	4,9	3,3
	II	38,7	27,5	15,1	9,7	7,7	3,5
	III	0	0	0	0	0	0

1-й ступінь СЕН найчастіше виявляли у хворих після операцій на ОЧП у першу добу, а серед пацієнтів з операціями на органах грудної клітки та середостіння СЕН виникав на 3–5 добу.

2-й ступінь СЕН було виявлено тільки у хворих з операціями на ОЧП, і його частота проявляла чітку негативну динаміку із часом.

3-й ступінь СЕН спостерігали у хворих з операціями на ОЧП, причому в підгрупі з операціями на верхньому поверсі — на 5–7 добу, а в підгрупі з операціями на середньому поверсі — тільки на 5 добу.

Виявлення СЕН у хворих, яким оперували органи грудної клітки та середостіння, пояснюється порушенням кровообігу під час операції та гіпоксією, що спричинило появу кишкової недостатності.

3.4 Порушення системи гемостазу в онкологічних хворих після мультиорганних операцій із синдромом ентеральної недостатності

Виявлення СЕН в онкологічних хворих, яким були виконані мультиорганні оперативні втручання, у більшості випадків зумовлено транслокацією бактеріальної флори. Порушення системи згортання крові з тенденцією до гіперкоагуляції спричинено наявністю онкопроцесу, пошкодженням ендотелію та наявністю супутньої патології у хворих. В основній групі проводилася непряма електрохімічна детоксикація за допомогою розчину ГХН 0,03 % методом інфузії через назоінтестинальний зонд (рис 3.3). У контрольній групі використовувалася терапія згідно з галузевими стандартами (рис. 3.4).

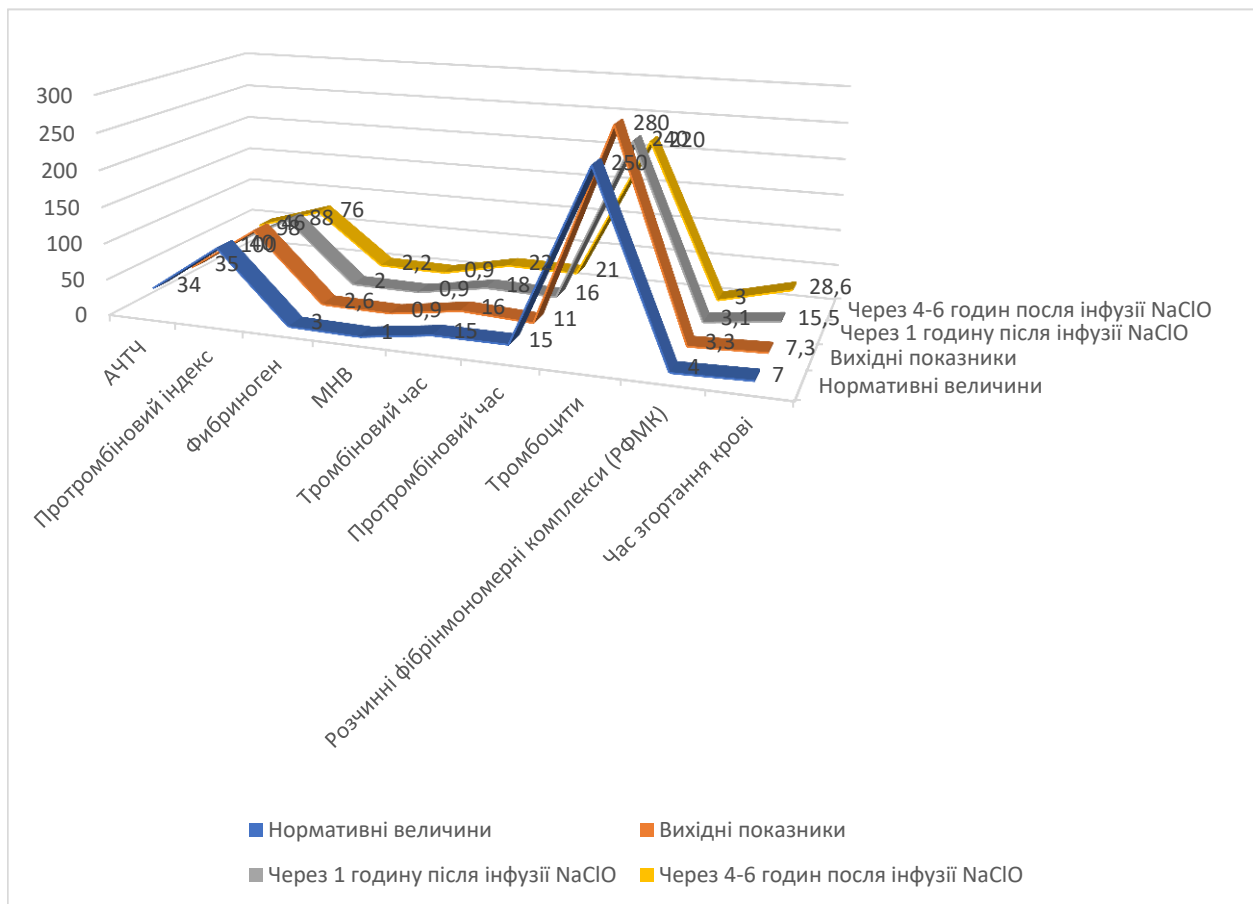


Рис. 3.3 Динаміка показників (основна група) гемостазу до інфузії, через 1 годину і через 4–6 години після інфузії 0,03 % розчину ГХН

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 годину після інфузії NaClO ($p < 0,05$); ** — різниця достовірна між показниками через 1 годину після інфузії та через 4–6 годин після інфузії NaClO ($p < 0,05$).

Для порівняння динаміки показників між основною та контрольною групами має сенс показати динаміку відповідних показників для контрольної групи (рис. 3.4).

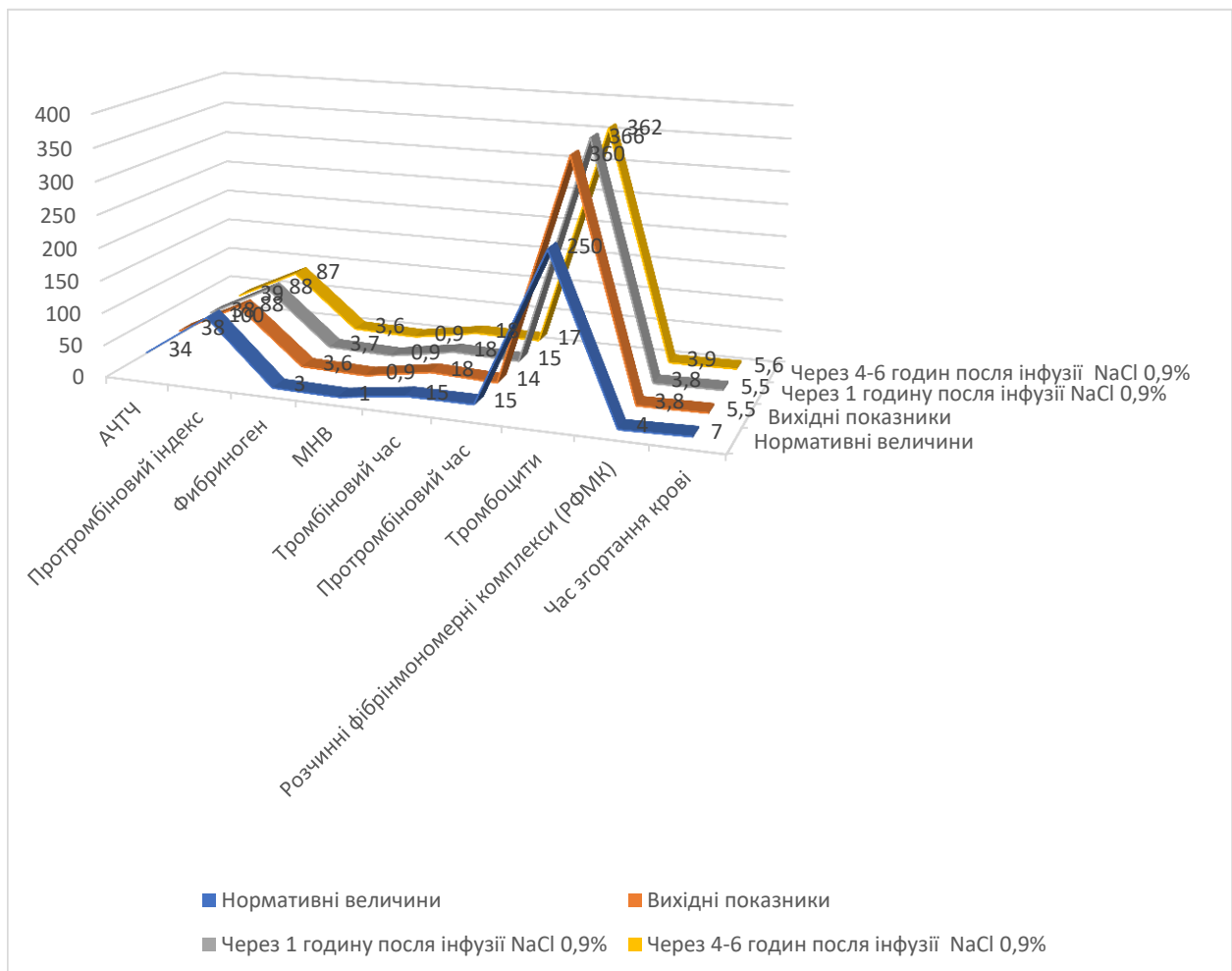


Рис. 3.4 Динаміка показників (контрольної групи) гемостазу де використовувалася терапія згідно з галузевими стандартами

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 годину після інфузії NaClO ($p > 0,05$); ** — різниця достовірна між показниками через 1 годину після інфузії та через 4–6 годин після інфузії NaClO ($p > 0,05$).

Вплив ГХН на гемостаз і реологічні властивості крові вивчали за даними коагулограми. У діаграмі показано, що через 1 годину після інфузії 0,03 % розчину ГХН подовжував час згортання крові на 60–70 %. Протромбіновий час зріс у середньому на 20–26 %, однак через 3–4 години показники знизилися практично до початкових.

Очевидно, що застосування ГХН у зазначеному об'ємі й концентрації в перші 6–8 годин викликає зменшення гіперкоагуляції та поліпшення реологічних властивостей крові, а також має антиагрегантну дію, не впливаючи на тромбоцити. Дослідження показали, що в онкологічних хворих з ендотоксикозом 2–3 ступеня при СЕН спостерігалася схильність до дисемінованого внутрішньосудинного згортання. Гіпокоагуляційний ефект унаслідок інфузії ГХН у концентрації 300 мг/л, зумовлений переважно зниженням рівня фібриногену на 46 % і дезагрегацією тромбоцитів, змушує відмовитися від використання НЕХД як методу терапії при СЕН та ендотоксикозі 3–4 ступеня за наявності збільшення часу згортання крові понад 25 хвилин.

Для комплексного оцінювання системи гемостазу в післяопераційному періоді після мультиорганних оперативних втручань при наявності СЕН були виділені основні маркери, що відбивають коагуляційні здатності, які найбільшою мірою змінювалися після інфузії ГХН. Про це свідчило зниження концентрації фібриногену та збільшення МНВ, збільшення ПІ та АЧТЧ. Аналізуючи ефективність лікування, треба зазначити, що корекція системи гемостазу здійснюється значно швидше (через 2–3 години після інфузії ГХН), ніж у разі використання стандартних методів лікування (через 4–6 годин), забезпечуючи за таких умов плазмозбереженість і збереження формених елементів крові та нормалізацію кислотно-основного стану крові. З огляду на порівняно малу тривалість антикоагуляційного ефекту ГХН, щоб уникнути синдрому «рикошету»

між сеансами НЕХД крові, треба скасувати профілактичну антикоагулянтну терапію низькомолекулярними гепаринами. У хворих із тенденцією до гіпокоагуляції інфузію розчину ГХН треба використовувати в оптимальних дозах з огляду на ймовірність кровотечі. Такі чинники ризику тромбозу, як наявність раку, хірургічне втручання, вимушена тривала гіподинамія, а також патофізіологічні аспекти формування ендотоксикозу на тлі СЕН, як предиктора ССЗВ та згущення крові, є небезпечними та потенційно смертельними.

Отже, застосування розчину ГХН при порушеннях системи гемостазу в онкологічних хворих є патогенетично доцільним.

У контрольній групі, яка отримувала лише терапію згідно з галузевими стандартами, значущих змін показників гемостазу зазначено не було ($p < 0,05$ в порівнянні між основною та контрольної групами після інфузії).

3.5 Синдром ентеральної недостатності в онкологічних хворих після мультиорганних операцій та ендогенна інтоксикація

Виявлення СЕН у хворих, яким оперували органи грудної клітки та середостіння, пояснюється порушенням кровообігу під час операції та гіпоксією, а при операціях на ОЧП, у більшості випадків СЕН був зумовлений транслокацією бактеріальної флори, що спричинило появу СЕН. В основній групі проводилася непряма електрохімічна детоксикація за допомогою розчину ГХН методом внутрішньовенної інфузії.

З таблиці 3.4 видно, що через годину після внутрішньовенної інфузії 0,03 % розчину ГХН спостерігалася нормалізація показників кислотно-основного балансу, знижувалася концентрація глюкози на 17–18 % (що вимагало корекції), подовжувався час згортання крові на 60–70 %. Показники, що відбивають токсичність крові і ступінь інтоксикації, найбільшою мірою змінювалися через 4–6 годин після інфузії ГХН. Про це свідчило зниження концентрації білірубину, сечовини, креатиніну, ЛП та прокальцитоніну ($p < 0,05$).

Таблиця 3.4

Динаміка показників крові, які досліджували при лікуванні інтоксикаційного синдрому 2–3 ступеня в онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності на тлі ендотоксикозу 2–3 ступеня в основній групі 0,03 % розчином гіпохлориту натрію (n=36)

№ п/п	Показники	До інфузії NaClO (M±m)	Через 1 годину після інфузії NaClO (M±m)	Через 4–6 годин після інфузії NaClO (M±m)
1	pH	7,29±0,02	7,45±0,02*	7,40±0,02**
2	pCO ₂ (мм рт. ст)	29,5±0,1	33,6±0,5*	35,5±0,5**
3	pO ₂ (мм рт. ст)	73,3±0,4	72,0±0,6	78,0±0,6**
4	BE (ммоль/л)	+1,8±0,1	+3,8±0,2*	-2,8±0,1**
5	Глюкоза (ммоль/л)	6,6±0,2	5,20±0,15*	4,2±0,5**
6	Загальний білок (г/л)	59,1±0,3	58,6±0,4	59,6±0,4
7	Креатинін (мкмоль/л)	100±0,9	98±0,6	96±1,1
8	Сечовина (ммоль/л)	103±0,2	90,0±0,1*	89,0± 0,2**
9	Білірубін (мкмоль/л)	36,5±0,3	21,7±0,7*	16,1±0,35**
10	Осмолярність (мосм/л)	309±1,2	283±1,6*	286±1,2**
11	Час згортання крові (хв)	4,6±0,5	8,4±0,2*	10,5±0,3**
12	ЛП (ум.од.)	4,6±0,1	3,9±0,6	2,0±0,2**
13	Прокальцитонін (нг/мл)	5,60±0,03	5,0±0,03	4,3±0,02**

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 годину після інфузії NaClO (p<0,05); ** — різниця достовірна між показниками через 1 годину після інфузії та через 4–6 годин після інфузії NaClO (p<0,05).

У таблиці 3.5 подано результати досліджень динаміки показників для хворих контрольної групи.

Таблиця 3.5

Динаміка досліджуваних показників крові при лікуванні інтоксикаційного синдрому 2–3 ступеня в онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності на тлі ендотоксикозу 2–3 ступеня в контрольній групі (лікування згідно з галузевими стандартами) (n=35)

№ п/п	Показники	До інфузії NaCl 0,9% (M±m)	Через 1 годину після інфузії NaCl 0,9% (M±m)	Через 6 годин після NaCl 0,9% (M±m)
1	pH	7,29±0,01	7,32±0,02	7,34±0,02
2	pCO ₂ (мм рт. ст)	32,00±0,20	34,60±0,40	38,80±0,15**
3	pO ₂ (мм рт. ст)	71,1±0,6	76,8±0,5*	76,8±0,7**
4	BE	7,6±0,1	3,3±0,2*	-2,8±0,1**
5	Глюкоза (ммоль/л)	6,1±0,1	4,9±0,2*	4,1±0,3**
6	Загальний білок (г/л)	58,3±0,3	57,4±0,4	59,6±0,4
7	Креатинін (мкмоль/л)	102,00±0,02	94,00±0,04*	79,00±0,03**
8	Сечовина (ммоль/л)	10,6±0,2	8,2±0,4	8,4±0,4**
9	Білірубін (мкмоль/л)	24,6±0,3	21,1±0,4*	16,1±0,3**
10	Осмолярність (мосм/л)	300,0±3,0	290,0±6,0	289,0±4,0
11	Час згортання крові (хв)	4,8±0,5	7,4±0,2*	9,5±0,3**
12	ЛПІ (ум.од.)	4,40±0,20	3,90±0,45	3,80±0,30
13	Прокальцитонін (нг/мл)	1,80±0,02	1,60±0,03	1,40±0,20

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 годину після інфузії NaClO (p>0,05); ** — різниця достовірна між показниками через 1 годину після інфузії та через 4-6 годин після інфузії NaClO (p>0,05).

При внутрішньовенному використанні ГХН у концентрації 300 мг/л відстежується детоксикаційний, гіпоглікемічний та гіпокоагуляційний ефект. Повторними інфузіями 0,03 % розчину NaClO упродовж доби вдалося отримати детоксикаційний ефект. Запропонована терапевтична схема лікування хворих із

СЕН дала змогу знизити частоту ускладнень в 1,4 рази. У зв'язку із цим, у рутинній клінічній практиці необхідно приділяти більше уваги ентеральній недостатності, а саме синдрому ендогенної інтоксикації як маркера септичних ускладнень. Тому подальше вивчення проблеми, пошук оптимальних концентрацій, залежно від клінічного стану та лабораторних показників онкологічних хворих після мультиорганних оперативних втручань у післяопераційному періоді, розроблення алгоритму використання, є актуальною проблемою сучасної онкохірургії та інтенсивної терапії загалом.

Для комплексного оцінювання тяжкості СЕН були виділені показники, що відбивають токсичність крові та ступінь інтоксикації. Найбільшою мірою вони змінювалися після інфузії ГХН. Про це свідчило зниження концентрації білірубіну, сечовини, креатиніну, ЛП та прокальцитоніну. Аналізуючи ефективність корекції метаболічних порушень, треба зазначити, що корекція метаболічного ацидозу здійснюється значно швидше (через 2–3 години після інфузії гіпохлориту), ніж респіраторного алколозу (через 9–10 годин), забезпечуючи за таких умов плазмозбереженність і збереження формених елементів крові та нормалізацію рН крові.

У контрольній групі, яка отримувала лише терапію згідно з галузевими стандартами, значущих змін показників крові при лікуванні інтоксикаційного синдрому 2–3 ступеня в онкологічних хворих із синдромом ентеральної недостатності на тлі ендотоксикозу 2–3 ступеня не було відзначено ($p < 0,05$ в порівнянні між основною та контрольної групами після інфузії).

3.6 Гепаторенальний синдром як ланка СПОН у зв'язку з гемостазом і токсемією

Токсемія внаслідок гепаторенального синдрому при СЕН може як самостійно, так і побічно, брати участь у розвитку коагулопатії, тому ми провели в основній та контрольній групах дослідження показників гемостазу крові як ознаки функціональної здатності печінки (табл.3. б).

У табл. 3.7 подано результати вивчення показників системи регуляції агрегатного стану крові.

Таблиця 3.6

Зміни коагулограми на різному рівні з огляду тяжкості СЕН у хворих із гепаторенальним синдромом ($M \pm m$)

Показники коагулограми	Групи	Ступінь СЕН		
		I ($n_1=12, n_2=10$)	II ($n_1=14, n_2=12$)	III ($n_1=10, n_2=13$)
Тромбоцити, $10^9/\text{л}$	основна	221,4±2,2	163,8±1,7	148,5±1,9
	контрольна	255,6±3,3 *	197,4±3,7 *	96,3±2,7*
ПТЧ, с	основна	16,4±1,9	18,4±2,0	19,3±2,1
	контрольна	16,7±1,5	17,3±0,4	22,1±3,1
Антитромбін III, %	основна	118,4±2,7	73,2±1,1	69,7±1,3
	контрольна	104,3±5,4 *	84,5±1,4 *	62,7±1,7
РФМК, г/л	основна	3,7±0,02	4,2±1,3	6,1 ±2,9
	контрольна	3,4±1,1	4,6±2,2	7,9±0,9
Фибриноген, г/л	основна	3,2 ±1,3	5,1±1,0	1,9±1,3
	контрольна	3,7±0,4	4,6±1,1	1,5±0,4*

Примітка: * — $p < 0,05$ при порівнянні груп; n_1 — кількість хворих основної групи, n_2 — контрольної (вказується окремо для ступенів СЕН).

У досліджуваних онкологічних хворих з різним ступенем тяжкості СЕН та гепаторенального синдрому показники коагулограми змінювалися дискордантно.

При аналізі гемостатичних порушень у пацієнтів з I ступенем СЕН виявлено такі зміни. У хворих цієї категорії рівень тромбоцитів був в нормі, оскільки в основній групі в середньому дорівнює $(221,4 \pm 2,2) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, а в групі порівняння — $(255,6 \pm 3,3) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$. Однак між групами є статистично підтверджена різниця ($p < 0,05$).

Показник протромбінового часу в обох групах був у межах норми та був статистично ідентичним ($p > 0,05$). Рівень антитромбіну III також в обох групах у середньому також знаходився в межах норми. Так, у групі порівняння він дорівнював $118,4 \pm 2,7\%$, а в основній — $104,3 \pm 5,4\%$, причому виявлена їхня достовірна різниця ($p < 0,05$).

Важливим є те, що концентрація фібриногену і продуктів його розпаду в пацієнтів з I ступенем СЕН були в нормі, до того ж статистично достовірної різниці між групами не було виявлено (табл. 2).

У пацієнтів з II ступенем СЕН рівень тромбоцитів у групах дослідження відрізнявся ($p < 0,05$), але водночас в основній групі в середньому дорівнював $163,8 \pm 1,7 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, що нижче за норму, а в контрольній — $197,4 \pm 3,7 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, що є нижньою межею норми. Протромбіновий час в основній групі в середньому був дещо подовженим — $18,4 \pm 2,0$, а в групі порівняння також не відповідав нормі. У цілому ж в обох групах статистично достовірної різниці за даним показників не було виявлено ($p > 0,05$). Також у хворих з II ступенем СЕН спостерігалася компенсація рівня антитромбіну III, оскільки в основній групі виявлено зниження його концентрації в середньому до $73,2 \pm 1,1 \%$, а в контрольній групі він був у межах норми ($84,5 \pm 1,3 \%$, $p < 0,05$). Цікаво те, що в пацієнтів з II ступенем СЕН зареєстровано підвищення концентрації і фібриногену й розчинних фібрин-мономерних комплексів. Водночас середній рівень фібриногену був вище норми, але однаковий у досліджуваних фракціях ($p > 0,05$), і склав в основній групі $4,2 \pm 1,3 \text{ г/л}$, у групі порівняння — $4,6 \pm 2,2 \text{ г/л}$.

Ймовірно, ця константа концентрації фібриногену в крові пов'язана як із пошкодженням кишки, так і SIRS, оскільки він є білком гострої фази запалення, і його концентрація зберігається компенсаторною функцією печінки. Одночасно із цим виявлено статистично ідентичне ($p < 0,05$) підвищення РФМК в основній групі в середньому до $(5,1 \pm 1,0) \cdot 10^{-2} \text{ г/л}$, а в групі порівняння — до $4,6 \pm 1,1 \cdot 10^{-2} \text{ г/л}$. Це може свідчити про збільшене споживання фібрину, що пов'язане з високим рівнем катаболізму в організмі в онкологічних хворих із ГРС (гепаторенальний синдром) на тлі СЕН.

Під час розвитку III ступеня СЕН у коагулограмі спостерігаються виражені зміни, схожі з гіпокоагуляційною фазою ДВС-синдрому. Так, в обох групах є виражена тромбоцитопенія. Тільки в основній групі вона в середньому дорівнювала $(148,5 \pm 1,9) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$, а в групі порівняння — $96,3 \pm 2,7 \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ ($p < 0,05$). Цей процес супроводжувався рівнозначним подовженням протромбінового

часу, у групі порівняння в середньому до $22,1 \pm 3,1$ секунди, а в основній групі — до $19,3 \pm 2,2$ секунди ($p < 0,05$). Водночас реєструвався синхронно виражений дефіцит антитромбіну III, у групі порівняння $62,7 \pm 1,749$ %, а в основній групі — $69,7 \pm 2,4$ % ($p > 0,05$). На цьому тлі спостерігався дефіцит споживання фібриногену, зміни якого також проявляються в потребі незалежно від груп. Так в основній групі він у середньому дорівнює $1,9 \pm 1,3$ г/л, у групі порівняння — $1,5 \pm 0,14$ г/л. Водночас необхідно зазначити, що є статистично достовірна різниця в показниках ($p < 0,05$), що вказує на роль функціонального стану печінки в регуляції гемостазу при СЕН. Вище описані процеси пояснюють достовірно ідентичне ($p > 0,05$) виражене збільшення концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів як в основній групі ($7,9 \pm 0,8$ г/л), так і в групі порівняння ($6,1 \pm 2,9$ г/л).

Для визначення функціональних можливостей печінки при СЕН ми вважаємо діагностично адекватним алгоритмом шкалу *Mayo end-stage liver disease* (MELD).

Шкала MELD з 2000 р. стала широко використовується для оцінювання тяжкості пацієнтів із захворюваннями печінки. Різницею лабораторних методик стало визначення ПВ замість нього, у шкалі MELD використовується МНО (міжнародне нормалізоване відношення). Перевагою цієї методики є використання рівня креатиніну сироватки. Формула розрахунку така:

$$\text{MELD} = 0,957 \cdot \text{Log}[\text{креатинін мг/дл}] \pm 0,378 \cdot \text{Log}[\text{білірубін мг/дл}] \pm 1,120 \cdot \text{Log}[\text{МНО}] + 0,643 \quad [44].$$

Оцінювання показника шкали MELD здійснюється у такий спосіб. При його значенні < 10 ймовірність летального результату впродовж 30 днів становить 4 %; 10-19 – 27 %; 20-29 – 76 %; 30-39 – 83 %; > 40 – 100 %. Відповідно до повідомлень деяких авторів, чутливість шкали MELD становить 81 %, специфічність – 86— %. Критерії ефективності лікування оцінювалися за ступенем тяжкості ендотоксикозу, використовуючи ті ж самі тести, що і для його діагностики.

Отже, у хворих із ГРС при збільшенні тяжкості СЕН розвивається тромбоцитопенія, а також подовжується ПВ. Водночас спостерігається

патологічний дефіцит споживання антитромбіну III, який фіксується вже при II ступені СЕН, і гіпофібриногенемія, що спостерігається при III ступені СЕН. З огляду на гіпокоагуляційні властивості ГХН, який використовувався в основній групі, показники коагулограми при СЕН III ступеня були достовірно кращими.

Таблиця 3.7

Динаміка досліджуваних показників крові в онкологічних хворих із гепаторенальним синдромом на тлі ентеральної недостатності в основній групі

Показник	До інфузії	1 доба	3 доба	5 доба
Загальний білірубін, (мколь/л)	27,8±0,3	25,5±0,9	26,5±0,7	22,3±0,2**
Прямий білірубін, (мкмоль/л)	7,4±0,3	6,6±0,2	6,2±0,3	5,0±0,1**
Непрямий білірубін, (мкмоль/л)	20,5±0,2	19,1±0,3	18,6±0,3**	16,8±0,2**
Креатинін, (мкмоль/л)	100,21±0,05	89,15±0,03*	88,11±0,04**	77,12±0,03**
Сечовина, (ммоль/л)	11,5±0,2	10,4±0,4	9,8±0,2**	8,6±0,1**
АЛТ, (Од/л)	208,0±0,3	205,3±0,2	204,5±0,5	106,3±0,1**
АСТ, (Од/л)	40,3± 0,50	38,9±0,3	37,5±0,8	36,8±0,3**
ГГТ, (Од/л)	65,7±0,3	68,5±0,50	66,2± 0,50	60,1±0,4**
ЛФ, (Од/л)	355,2±1,7	334,7±2,1*	333,8±1,8**	232,5±1,50**
Сечова кислота, (мкмоль/л)	450,1±2,3	440,6±1,7	423,4±1,2**	378,4±1,4**
Загальний білок, (г/л)	70,4±0,6	69,2±0,3	67,2±0,7	63,5±0,2**
Альбумін, (г/л)	62,6±0,8	59,5±0,9*	58,3±0,7	50,7±0,3**

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ($p<0,05$); ** — різниця достовірна між показниками через 1 добу після інфузії та через 3-5 діб після інфузії NaClO ($p<0,05$).

Показники, що відбивають токсичність крові та ступінь інтоксикації, найбільшою мірою змінювалися в основній групі на 3 добу після інфузії ГХН. Про це свідчило достовірне ($p<0,05$) зниження концентрації загального білірубину

на 27 %, непрямой його фракції на 12–20 % (табл. 3.8). На 3 добу після введення NaClO в основній групі спостерігали зниження вмісту сечовини, загального білка та креатиніну щодо вихідних даних на 61 %, 54 % та 65 %, відповідно (табл. 3.7). У групі порівняння значних змін концентрацій білірубіну, сечовини, загального білка та креатиніну на 3 добу не спостерігали (табл. 3.7).

Зниження активності цитоплазматичних ферментів в основній групі відзначалося на 3 добу після інфузії NaClO: АЛТ із $208,0 \pm 0,3$ до $93,5 \pm 0,5$; ЛФ із $355,2 \pm 1,7$ до $103,8 \pm 1,8$ (табл. 3.7).

На 5 добу спостереження білірубін знизився на 35–44 % в однаковому співвідношенні між прямою та непрямую його фракціями в основній групі. Аналізуючи ефективність корекції біохімічних змін, треба зазначити, що корекція гепаторенального синдрому здійснюється значно швидше (на 3 добу після інфузії гіпохлориту), ніж при використанні терапії згідно з галузевими стандартами (група порівняння).

Токсемія внаслідок розвитку гепаторенального синдрому при СЕН може як самостійно, так і побічно, брати участь у розвитку коагулопатії, тому ми провели порівняння показників гемостазу в основній групі та групі порівняння таких показників крові, як ознаки функціональної здатності печінки. У досліджуваних онкологічних хворих із розвитком гепаторенального синдрому на тлі СЕН показники коагулограми змінювалися односпрямовано. На 1 добу в досліджуваних показниках коагулограми спостерігалися виражені зміни схожі з гіпокогуляційною фазою ДВЗ-синдрому. Так, в обох групах спостерігали розвиток тромбоцитопенії. В основній групі вона в середньому дорівнювала $(148,5 \pm 1,9) \cdot 10^9/\text{л}$, а в групі порівняння — $(96,3 \pm 2,7) \cdot 10^9 \text{ л}^{-1}$ ($p < 0,05$). Цей процес супроводжувався рівнозначним подовженням протромбінового часу, у групі порівняння в середньому до $22,1 \pm 3,1$ секунди, та в основній групі — до $19,3 \pm 2,1$ секунди ($p < 0,05$). Водночас реєстрували синхронно виражений дефіцит антитромбіну III, у групі порівняння — $62,7 \pm 1,7$ %, та в основній групі — $69,7 \pm 2,4$ % ($p > 0,05$). На цьому тлі спостерігали дефіцит споживання фібриногену. Так, в основній групі він у середньому дорівнював $1,9 \pm 1,2$ г/л, у групі порівняння

— $1,5 \pm 0,1$ г/л. Водночас необхідно зазначити статистично достовірну різницю між показниками ($p < 0,05$), що вказує на роль функціонального стану печінки в регуляції гемостазу при СЕН. Вище описані процеси пояснюють достовірно ідентичне ($p < 0,05$) збільшення концентрації розчинних фібрин-мономерних комплексів як в основній групі ($6,1 \pm 2,8$ мг/дл), так і в контрольній групі ($7,9 \pm 0,8$ мг/дл).

На 3 добу рівень тромбоцитів склав в основній групі $163,8 \pm 1,7 \times 10^9$ /л, що нижче норми, а в групі порівняння — $(197,4 \pm 3,7) \cdot 10^9$ л⁻¹, що є нижньою межею норми. Протромбіновий час в основній групі в середньому був дещо подовженим та складав $18,4 \pm 1,9$ с, а в групі порівняння також не відповідав нормі. Також у хворих обох груп спостерігалася компенсація рівня антитромбіну III, в основній групі виявлено зниження його концентрації в середньому до $73,2 \pm 1,1$ %, у групі порівняння — $84,5 \pm 1,3$ % ($p < 0,05$). У пацієнтів обох груп на 3 добу реєструвалося підвищення концентрації фібриногену. Водночас середній рівень фібриногену був вище норми, але однаковий у досліджуваних групах ($p > 0,05$), та складав в основній групі $4,2 \pm 1,3$ г/л, у групі порівняння — $4,6 \pm 2,1$ г/л. Ця концентрація фібриногену в крові пов'язана як із пошкодженням кишки, так і з розвитком синдрому системної запальної відповіді, оскільки він є білком гострої фази запалення, і його концентрація зберігається компенсаторною функцією печінки. Одночасно із цим виявлено статистично значуще ($p < 0,05$) підвищення РФМК в основній групі в середньому до $5,1 \pm 1,1$ мг/дл, та в групі порівняння — до $5,3 \pm 2,1$ мг/дл. Це може свідчити про збільшене споживання фібрину, пов'язаного з високим рівнем катаболізму в організмі в онкохворих із ГРС на тлі СЕН.

Показники коагулограми найбільшою мірою змінювалися в основній групі на 5 добу дослідження після інфузії ГХН. Про це свідчило достовірне ($p < 0,05$) підвищення рівня тромбоцитів на 55 %, зниження ПТЧ на 35 % та РФМК на 15 % у порівнянні з показниками на 1 добу (табл. 3.6).

З огляду на гіпокоагуляційні властивості ГХН, що використовувався в основній групі, показники коагулограми на тлі СЕН мали позитивну динаміку вже на 3 добу дослідження.

Таблиця 3.8

Динаміка досліджуваних показників крові ($M \pm m$) в онкологічних хворих із гепаторенальним синдромом на тлі ентеральної недостатності в контрольній групі

Показник	До інфузії	1 доба	3 доба	5 доба
Загальний білірубін, (мколь/л)	26,8±0,3	23,5±0,9	19,5±0,7**	18,3±0,2**
Прямий білірубін, (мкмоль/л)	7,4±0,3	4,1±0,2*	3,2±0,3**	3,0±0,1**
Непрямий білірубін, (мкмоль/л)	19,5±0,2	19,1±0,3	17,6±0,3	15,0±0,2**
Креатинін, (мкмоль/л)	100,21±0,05	86,15±0,03*	56,11±0,04**	55,12±1,2**
Сечовина, (ммоль/л)	20,5±0,2	8,4±0,4*	7,8±0,2**	7,6±0,1**
АЛТ, (Од/л)	208,0±0,3	205,3±0,2	93,5±0,5**	89,3±0,1**
АСТ, (Од/л)	40,3±0,50	35,4±0,3*	38,5±0,8	36,4±0,3**
ГГТ, (Од/л)	65,7±0,3	68,5± 0,50	58,2±0,50**	56,1±0,4**
ЛФ, (Од/л)	355,2±1,7	334,7±2,1	103,8±1,8**	102,5±1,50**
Сечова кислота, (мкмоль/л)	450,1±2,3	440,6±1,7	369,4±1,2**	368,4±1,4**
Загальний білок, (г/л)	90,4±0,6	61,2±0,3*	54,2±0,7**	53,5±0,2**
Альбумін, (г/л)	62,6±0,8	59,5±0,9	47,3±0,7**	40,7±0,3**

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ($p < 0,05$); ** — різниця достовірна між показниками через 1 добу після інфузії та через 3-5 діб після інфузії NaClO ($p < 0,05$).

Виявлені зміни можуть свідчити про дисфункції печінкової паренхіми, що розвивається при бактеріальній транслокації на тлі ендотоксиказу та супроводжується розвитком коагулопатії за типом ДВЗ-синдрому.

Матеріали розділу опубліковано:

1. Крутько ЄМ, Пилипенко СО, **Павлюченко ОС**. Застосування електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29 (2): 52–61. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.52-61>

2. **Павлюченко ОС**, Крутько ЄМ, Матвеєнко МС, Пилипенко СО, Подрез ЕВ., Шульга МВ, Шульга ЕВ. Корекція гепаторенального синдрому за допомогою непрямой електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих на фоні ентеральної недостатності після мультиорганих операцій. Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44: 65–75. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-05.

3. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, Пилипенко СО, **Павлюченко ОС**. Профілактика та технології інтенсивної терапії поліорганної дисфункції. Харків: ДУ «ІМРО НАМН України»; 2022. 180 с.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ІЗ СИНДРОМОМ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ ЕЛЕКТРОХІМІЧНОЇ ДЕТОКСИКАЦІЇ

4.1. Оптимізація лікування ентеральної недостатності

Розроблено новий спосіб (винахід) «Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань», у якому внутрішньокишкове введення через зонд нових лікарських засобів дасть змогу попередити виникнення та зменшити частоту післяопераційних небажаних явищ (діарея, коліт тощо), тим самим поліпшити післяопераційний перебіг і якість життя, скоротити ліжко-день, зменшити медичні витрати.

Ми пропонуємо такий спосіб розв'язання задачі. Після мультиорганних втручань передбачається застосування лікарських засобів через назоінтестинальний зонд у післяопераційному періоді, до лікування визначають вміст патогенної бактеріальної флори кишечника та її чутливість до антибіотиків. При наявності двох і більше колоній флори, резистентних до антибіотиків, лікування проводять розчином ГХН концентрацією 300–600 мг/л в об'ємі 400 мл через назоінтестинальний зонд; паралельно проводять моніторинг вмісту бактеріальної флори на першу, третю та п'яту добу, і при наявності активної патогенної флори, зокрема, стафілококів, концентрацію ГХН збільшують до 600 мг/л та додатково додають 1,0 мл 3 % розчину перекису водню.

На основі отриманих даних встановлено позитивний вплив розчину ГХН та перекису водню у визначених концентраціях на вміст патогенної бактеріальної флори кишечника. Контроль змісту бактеріальної флори кишечника проводили після операції на першу, третю та п'яту добу на фоні інтенсивної терапії за способом, що заявляється, який дав змогу підтвердити його ефективність.

Проблему оцінювання мікробіоти в онкологічних хворих при хірургічному лікуванні досліджували в роботах [39–45]. Однак не виявлено публікацій, де використання розчину ГХН та перекису водню через назоінтестинальний зонд

знищує патогенну бактеріальну флору кишечника та попереджає виникнення таких ускладнень, як перитоніт, СПОН тощо.

Хворому під час операції проводять інтубацію кишечника через введення зонда через ніс у просвіт кишечника з діагностичною і лікувальною метою. Інтенсивну терапію проводили, залежно від якісного та кількісного вмісту бактеріальної мікрофлори кишечника. Для цього одразу після операції проводили мікробіологічне дослідження та визначали вміст патогенної бактеріальної флори кишечника. При її наявності робили аналіз їхньої чутливості до антибіотиків. При наявності двох і більше колоній флори резистентних до антибіотиків проводили лікування. Лікування проводили шляхом введення через назоінтестинальний зонд ізотонічного розчину натрію гіпохлориту концентрацією 300 мг/л, об'єм інфузії склав 400 мл.

Паралельно проводили моніторинг змісту бактеріальної флори на першу, третю та п'яту добу для контролю ефективності лікування та своєчасної корекції схеми лікування. При зменшенні або відсутності патогенної мікрофлори лікування проводили до 7 днів після операції.

При наявності в кишечнику хворого активної патогенної флори, зокрема, стафілококів, на третю або п'яту добу концентрацію ГХН збільшують до 600 мг/л та додатково додають 1,0 мл перекису водню 3 %. Лікування проводили до 10 діб до повного знищення патогенної мікрофлори. Стабілізація рівня патогенних штамів мікрофлори у хворих свідчила про ефективність лікування.

Хворим при підвищенні рівня патогенної мікрофлори кишечника додатково проводили визначення рівня біохімічних маркерів синдрому системної запальної відповіді, підвищення рівня яких дало змогу об'єктивно оцінити картину СЕН, як пускового механізму септичних станів.

Нижче наведено приклади конкретної реалізації способу.

Приклад 1. Хвора Ч., 57 років, іст. хв. № 55781, з діагнозом — рак сигмоподібної кишки Т3NxMx 2 ст., перебувала на лікуванні в клініці ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» з

09.12.2019 р. до 27.12.2019 р. Хвору обстежило до операції клініко-інструментальними методами.

Хворій під час операції провели інтубацію кишечника шляхом введення зонда через ніс у просвіт кишечника, встановили гастроінтестинальний зонд № 18 за зв'язку Трейца. Провели забір вмісту кишечника на бактеріальну флору. Згідно з результатом мікробіологічного аналізу від 13.12.2019 р. було виявлено: *Staphilococcus haemolyticus* — $8,4 \times 10^8$, *Candida* spp. — $6,0 \times 10^6$. Оскільки встановлено наявність двох колоній флори резистентних до антибіотиків, то призначили лікування шляхом введення через назоінтестинальний зонд ізотонічного розчину натрію гіпохлориту концентрацією 300 мг/л, об'єм інфузії склав 400 мл. На третю добу (16.12.2019 р.) провели ще аналіз на активність мікробіоти кишечника. За результатами встановлено відсутність мікроорганізмів, але лікування продовжили до 7 днів. Лікування проводили під контролем коагулограми та глюкози крові. Відзначали відсутність патогенних колоній у кишечнику, зниження загальної інтоксикації: помірний лейкоцитоз зі зсувом формули вліво, з відносним нейтрофіліозом. Середній артеріальний тиск (САТ) утримувався в межах 80–90 мм рт. ст. Через 7 днів після терапії проведено дослідження бактеріального посіву, за результатами якого встановлено відсутність патогенної бактеріальної флори кишечника.

Приклад 2. Хвора К., 54 роки, іст. хв. № 54658, діагноз рак — сигмоподібної кишки Т3NхMх 2 ст., ускладнений синдромом ентеральної недостатності, перебувала на лікуванні в клініці ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України» з 04.09.2019 р. по 04.10.2019 р. Хвора обстежена клініко-інструментальними методами, клінічних виявів синдрому ентеральної недостатності не виявлено.

Хворій під час операції провели інтубацію кишечника шляхом введення зонда через ніс у просвіт кишечника, встановили гастроінтестинальний зонд № 18 за зв'язку Трейца. Провели забір вмісту кишечника на бактеріальну флору. Згідно з результатами мікробіологічного аналізу від 17.05.2019 р. було виявлено: *Enterobacter agglomerans* — $2,4 \times 10^9$, *Candida lusitanae* — $10,4 \times 10^6$ та

Staphylococcus haemolyticus $7,2 \times 10^8$. Оскільки встановлено наявність трьох колоній флори резистентних до антибіотиків, то призначено лікування шляхом введення через назоінтестинальний зонд ізотонічного розчину натрію гіпохлориту, концентрацію збільшено до 600 мг/л, об'єм інфузії склав 600 мл. На третю добу (20.12.2019 р.) проведено ще аналіз на активність мікробіоти кишечника та встановлено наявність *Enterobacter agglomerans* ($1,4 \times 10^9$), *Candida lusitanae* та *Staphylococcus haemolyticus* без змін їхньої концентрації. Тому до схеми з ізотонічним розчином натрію гіпохлориту, концентрацією 600 мг/л, об'ємом інфузії 600 мл додали 1,0 мл перекису водню 3 %, терміном до 10 діб. Через 5 днів проведено ще одне мікробіологічне дослідження та встановлено наявність *Enterobacter agglomerans* — $1,7 \times 10^9$ та відсутність *Staphylococcus haemolyticus* та *Candida lusitanae*, що свідчило про зниження токсичності мікроорганізму та стабілізацію стану мікробіоти кишечника. На 10 день проведено ще одне мікробіологічне дослідження та встановлено відсутність патогенних колоній вмісту кишечника. Лікування проводили під контролем коагулограми та глюкози крові. Зазначена позитивна динаміка, зниження загальної інтоксикації: помірний лейкоцитоз зі зсувом формули вліво, з відносним нейтрофілезом та зі зсувом формули вліво. САТ утримався в межах 80–90 мм рт. ст. Встановлено діагноз СЕН III стадії, що підтвердилося клінічними даними.

Усім хворим проводили супутнє лікування: санація вогнища інфекції, антибіотикотерапія, симптоматична терапія.

Результати мікробіологічного дослідження у хворих при застосуванні розчину ГХН у порівнянні з контрольною групою наведено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Оцінювання динаміки мікрофлори при проведенні лікування з розчином ГХН

№ п/п	Вміст мікробіот и, КЦО/мл	До про-ведення лікування за способом		1 доба		3 доба		5 доба	
		контр.	осн.	контр.	осн.	контр.	осн.	контр.	осн.
1	<i>E. coli</i>	$1,2 \cdot 10^9$	$1,2 \cdot 10^9$	$1,1 \cdot 10^9$	–	$1,1 \cdot 10^9$	–	$1,1 \cdot 10^9$	0
2	<i>Enterococcus faecalis</i>	$6,0 \cdot 10^9$	$6,0 \cdot 10^9$	$4,4 \cdot 10^9$	$2,4 \cdot 10^9$	$5,1 \cdot 10^9$	$2,4 \cdot 10^9$	$6,1 \cdot 10^9$	0
3	<i>Staph. xylosus</i>	$1,6 \cdot 10^9$	$1,6 \cdot 10^9$	$2,0 \cdot 10^9$	$1,4 \cdot 10^9$	$1,8 \cdot 10^9$	$1,0 \cdot 10^9$	$1,6 \cdot 10^9$	0
4	<i>Candida lusitaniae</i>	$18,0 \cdot 10^6$	$18,0 \cdot 10^6$	$12,0 \cdot 10^7$	$10,4 \cdot 10^6$	$12,0 \cdot 10^7$	$5,3 \cdot 10^6$	$8,4 \cdot 10^7$	0
5	<i>Candida spp.</i>	$6,0 \cdot 10^6$	$6,0 \cdot 10^6$	$5,5 \cdot 10^6$	$5,4 \cdot 10^6$	$6,0 \cdot 10^6$	$2,3 \cdot 10^6$	$6,4 \cdot 10^6$	0
6	<i>Enterobacter agglomerans</i>	$2,4 \cdot 10^9$	$2,4 \cdot 10^9$	$1,8 \cdot 10^9$	$2,4 \cdot 10^9$	$2,2 \cdot 10^9$	$1,4 \cdot 10^9$	$2,8 \cdot 10^9$	$1,8 \cdot 10^9$
7	<i>Staphilococcus haemolyticus</i>	$8,4 \cdot 10^8$	$8,4 \cdot 10^8$	$4,4 \cdot 10^8$	$7,3 \cdot 10^8$	$6,1 \cdot 10^9$	$2,4 \cdot 10^9$	$7,1 \cdot 10^9$	0
8	<i>Staphilococcus aureus</i>	$8,4 \cdot 10^8$	$8,0 \cdot 10^8$	$7,5 \cdot 10^8$	$6,0 \cdot 10^8$	$6,7 \cdot 10^8$	$2,6 \cdot 10^8$	$4,4 \cdot 10^8$	0

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ($p < 0,05$); ** — різниця достовірна між показниками через 1 добу після інфузії та через 3-5 діб після інфузії NaClO ($p < 0,05$).

Наведені дані свідчать, що хворі, які отримували до основного лікування ГХН (основна група) мають суттєве поліпшення результатів щодо бактеріальної флори кишечника.

E. coli в основній групі не визначалася вже на першу добу, тоді як в групі порівняння її присутність залишалася незмінною.

Показник *Enterococcus faecalis* вже через добу застосування ГХН знизився майже у 2 рази, а в групі порівняння — на $1,1 \cdot 10^9$.

За вмістом *Staph. xylosus* в основній групі відстежувалася помірна тенденція зниження аж до повного знешкодження, чого не відбулося в групі порівняння, де цей показник залишився майже незмінним.

Цілком задовільний результат було досягнуто щодо *Candida lusitaniae* та *Candida spp.*, оскільки застосування ГХН надійно знешкодила ці патогенні сапрофіти, а в групі порівняння зазначено збільшення цих мікроорганізмів.

Порівняно стійким до запропонованого способу антибактеріальної терапії залишився *Enterobacter agglomerans*. Але під впливом розчину ГХН цей показник усе ж таки знизився в основній групі, тоді як без обробки він зріс в 1,5 рази в групі порівняння.

Застосування ГХН в основній групі дав змогу суттєво знизити показники *Staphylococcus haemolyticus* і *Staphylococcus aureus*. У групі порівняння, навпаки, зазначено збільшення цих мікроорганізмів.

Для порівняння динаміки змін мікрофлори в основній та контрольній групах проведено кореляційний аналіз для всіх восьми показників вмісту мікробіоти (табл. 4.1). У таблиці 4.2 подано точкові оцінювання коефіцієнтів парної лінійної кореляції відповідних показників вмісту мікробіоти із часом спостереження.

Таблиця 4.2

Показники кореляції для вмісту мікробіоти, r

№ п/п	Показники вмісту мікробіоти	Основна група	Контрольна група
1	E. coli	-0,6764	-0,6766
2	Enterococcus faecalis	-0,8933	+0,2991
3	Staph. xylosus	-0,9715	-0,2747
4	Candida lusitaniae	-0,9711	+0,8739
5	Candida spp.	-0,9944	+0,7036
6	Enterobacter agglomerans	-0,7365	+0,6138
7	Staphilococcus haemo-lyticus	-0,081	+0,9386
8	Staphilococcus aureus	-0,9964	-0,6748

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ($p < 0,05$); ** — різниця достовірна між показниками через 1 добу після інфузії та через 3-5 діб після інфузії NaClO ($p < 0,05$).

Бажана динаміка змін усіх показників — це зменшення їхніх кількісних значень з часом спостереження, на що вказує негативне значення коефіцієнта парної лінійної кореляції. Такій умові відповідають показники № 1, 3 та 8 контрольної групи, та усі показники групи основної.

Якщо порівняти середнє значення коефіцієнтів кореляції для усіх восьми показників (розрахунок дає такі величини: $\bar{R}_{\text{осн}} = -0,7902$; $\bar{R}_{\text{контр}} = +0,1506$), то для контрольної групи $\bar{R}_{\text{контр}}$ статистично незначуща, більш того, вона позитивна і вказує на повільне збільшення вмісту мікробіоти. В той же час, $\bar{R}_{\text{осн}} = -0,7902$ вказує на інтенсивне зменшення вмісту мікробіоти, підтверджуючи ефективність розробленого методу лікування для усіх без виключення показників.

Отже, у більшості онкологічних хворих після мультиорганних операцій є ознаки дисбіозу, який прогресує в ранньому післяопераційному періоді на тлі антибактеріальної терапії та профілактики стрес-виразок ШКТ.

Знижується кількість облігатної анаеробної флори товстої кишки, на тлі цього відбувається зростання умовно-патогенної флори, розвиваються глибокі

зміни кількісних співвідношень облигатних і факультативних мікроорганізмів, їх біологічних властивостей, накопичення ентеро- та цитотоксинів, що призводить до пригнічення основних функцій кишечника та транслокації. Через появу нових вірулентних штамів, резистентних до антибактеріальних засобів широкого спектру дії, використання розчину гіпохлориту натрію є патогенетично обґрунтованим. Загальноприйнята терапія вимагає більш тривалого часу й часто виявляється неефективною. У зв'язку із цим, на нашу думку, у рутинній клінічній практиці лікування СЕН необхідно приділяти більше уваги саме порушенням мікробіоценозу як маркеру септичних ускладнень.

4.2 Алгоритм адаптивної інтенсивної терапії хворих із синдромом ентеральної недостатності в ранньому післяопераційному періоді

Відомо, що на розвиток і перебіг абдомінального сепсису у хворих впливає ступінь розвитку СЕН і ступінь бактеріального забруднення черевної порожнини.

За результатами проведеного дослідження запропоновано алгоритм діагностичної та лікувальної тактики у хворих із СЕН (рис. 4.1).

Мікробіологічне дослідження кишкового вмісту

Показники бак. посіву при наявності
2 та більше колоній.
Парез кишечника ССЗВ

Показники бак. при наявності
до 2-х колоній

До загальноприйнятою інтенсивної
терапії, схема корекції:
Гіпохлорит натрію в концентрації
600 мг/400 мл

Загальноприйнята інтенсивна терапія
Гіпохлорит натрію в концентрації
300 мг/400 мл

При наявності прогресії колонізації,
наростання ССЗВ та клінічних виявів
СЕН

Без прогресії колонізації

До ГХН в концентрації 600 мг/400 мл
+ перекис водню 1,0 мл перекису
водню 3 %

Відміна спеціального лікування ГХН.
Переведення пацієнта до
профільного відділення

При регресії колонізації, зниження
ССЗВ, та клінічних виявів.
Переведення до профільного відділу

Рис. 4.1 Алгоритм діагностичної та лікувальної тактики у хворих після мультиорганних операцій із виявами ендогенної інтоксикації

При використанні запропонованого нами алгоритму діагностики та інтенсивної терапії в онкологічних хворих із СЕН були вивчені результати мікробіологічного дослідження та проведено визначення чутливості виділених культур. На перший план стають явища ентеральної недостатності: практично повна відсутність перистальтики, здуття живота рідиною та газами, що утворюються в просвіті кишечника та наявність 2 та більше колоній. Таким хворим до загальноприйнятої схеми інтенсивної терапії додавали ГХН у концентрації 600 мг/400 мл через гастроінтестинальний зонд. При наявності до 2-х колоній концентрація ГХН складала 300 мг/400 мл.

З моменту мікробної транслокації, коли через кишкову стінку починається «прорив» у кровоносне та лімфатичне русло токсинів і мікроорганізмів, тобто при втраті слизовою оболонкою та підслизовим шаром функції захисного біологічного бар'єру, починається період ускладнень і зазначається прогресія колонізації мікробіологічного вмісту кишечника. У такому випадку до ГХН у концентрації 600 мг/400 мл додають 1,0 мл 3 % розчину перекису водню та продовжують лікування у ВІТ. Якщо прогресії колонізації та інтоксикації немає, спеціальне лікування ГХН відмінюють і хворого переводять до профільного відділу.

Отже, виділення СЕН є логічним та необхідним для визначення лікувальної тактики і проведення адекватної інтенсивної терапії та хірургічної корекції. Результати наших досліджень показали, що СЕН, представлений характерною симптоматикою, має лабораторний «коридор» статистично значущих показників.

Синдром ендогенної інтоксикації було виявлено практично у всіх обстежених, однак його тяжкість виявилася не у всіх однаковою. Так, ендогенну інтоксикацію легкого ступеня тяжкості встановлено у 27,1 % випадків, середнього — 40,7 %, тяжкого — 22,1 %, у край тяжкого — 10,1 %.

З огляду на результати досліджень, наявність 2 колоній патогенної мікрофлори кишечника відповідає II стадії СЕН, понад 3 колоній із резистентністю до антибіотиків широкого спектру — III стадії СЕН (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вплив лікування ГХН на показники кислотно-основної рівноваги венозної крові

Значення	До інфузії		1 доба		3 доба		5 доба	
	Осн	Контр	Осн	Контр	Осн.	Контр	Осн	Контр
pH	7,35	7,35	7,37	7,36	7,40	7,3	7,44	7,39
pCO ₂ , мм рт. ст.	37	38	40	36	42	37	44	42
pO ₂ , мм рт. ст.	98	97	95	96	94	96	90	95
BE, ммоль/л	1,8	1,9	2,0	1,5	-1,2	1,6	-0,8	1,4
HCO ₃ , ммоль/л	24	26	26	22	20	23	18	22
Лактат, ммоль/л	1,8	1,9	1,9	1,6	1,8	2,0	2,2	1,8

Примітки: * — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ($p < 0,05$); ** — різниця достовірна між показниками через 1 добу після інфузії та через 3-5 діб після інфузії NaClO ($p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 4.3, хворі, які отримували до основного лікування ГХН (основна група), мають суттєве поліпшення результатів відносного кислотно-основного балансу, ніж хворі контрольної групи.

Дослідження газового складу артеріальної крові дало змогу визначити додаткові критерії для індивідуалізованої тактики лікування хворих. При показниках $pH \geq 7,3$, $pO_2 > 37$ мм рт. ст., $pCO_2 \leq 42$ мм рт. ст. призначали O₂-терапію з оцінюванням ефективності через 1 добу.

При $pH < 7,3$, $pO_2 \leq 38$ мм рт. ст., $pCO_2 \geq 45$ мм рт. ст., незважаючи на стабільний стан хворого, призначали оцінювання ефективності лікування через 1 добу.

При $pH < 7,3$, $pO_2 < 37$ мм рт. ст., $pCO_2 > 43$ мм рт. ст. через 1 добу, не чекаючи змін в неврологічному статусі і гемодинамічних показниках, пацієнтів переводили на ШВЛ. В основній групі зазначалася тенденція до нормоалкалозу. У групі порівняння показники свідчили за прогресивне відхилення в бік зниження значень рН аж до ацидозу.

Для дослідження ефективності запропонованого методу технології лікування було проведено регресійний аналіз динаміки змін у часі показників кислото-лужної рівноваги окремо для хворих основної та контрольної груп (табл. 4.2). Для доведення статистичної значущості було здійснено дисперсійний аналіз одержаних регресій для ризику $p=0,1$, за допомогою функцій CORREL Microsoft Excel в розділі «Аналіз даних» – «Регресія». Для цього, паралельно з розрахунками нормованих коефіцієнтів лінійної кореляції з часу спостереження, розраховувалась F-статистика Фішера. Коефіцієнт кореляції (R) вважався статистично значущим, якщо його F-статистика перевищувала критичне значення $F_{кр} = 9,00$ (для $p=0,1$; $n=4$) [1].

В таблиці 4.4 подано значення коефіцієнтів кореляції (R), статистик Фішера(F) та можливих рішень (γ_0 або γ_1), ($p < 0,05$).

Таблиця 4.4

Результати дисперсійного аналізу регресійних моделей
динаміки кислотно-основного стану (КОС)

Показник КОС	Основна група			Контрольна група		
	R	F	γ	R	F	γ
pH	+0,9981	555,04	γ_1	+0,2792	0,28	γ_0
pCO_2 , мм рт. ст.	+0,9691	30,88	γ_1	+0,7288	2,27	γ_0
pO_2 , мм рт. ст.	-0,9668	28,67	γ_1	-0,9210	11,11	γ_1
BE, ммоль/л	-0,8613	5,75	γ_0	-0,7655	2,83	γ_0
HCO_3 , ммоль/л	-0,9057	9,63	γ_1	-0,6552	1,50	γ_0
Лактат, ммоль/л	+0,7743	2,91	γ_0	+0,1540	0,05	γ_0

*Примітки.** — різниця достовірна між показниками до інфузії та через 1 добу після інфузії NaClO ($p < 0,05$); **** — різниця достовірна між показниками через 1 добу після інфузії та через 3-5 діб після інфузії NaClO ($p < 0,05$).

Результати, які подані в таблиці 4.4, створюють можливість дійти важливих висновків.

Знаки кореляційних коефіцієнтів (R) у однакових показників збігаються, що вказує на адекватність моделей динаміки лікування для груп дослідження.

В основній групі динаміка чотирьох показників (крім BE та лактату) має статистичну значущість (рішення γ_1), а у контрольній групі значуща динаміка спостерігалася тільки для одного показника. Інші показники контрольної групи мають статистично нульову динаміку.

Розрахунок коефіцієнту ефективності лікування за формулою

$$(K_R = |\bar{R}_{\text{осн}}| / |\bar{R}_{\text{контр}}|)$$

по усім усередненим коефіцієнтам кореляції (взятим по модулю, оскільки динаміка тим більше, чим більше абсолютне значення коефіцієнта кореляції), показав наступні результати $\bar{R}_{\text{осн}} = 0,7835$; $\bar{R}_{\text{контр}} = 0,5922$; $K_R = 1,323$.

Значення коефіцієнту $K_R = 1,323$ означає, що:

а) динаміка змін показників для основної групи більше, як мінімум на 32 %, ніж динаміка показників групи контрольної;

б) оскільки збільшення динаміки впливає на зменшення часу реабілітації хворих, то можна стверджувати, що розроблений метод лікування зменшує час реабілітації не менше ніж на 30 %.

На підставі результатів проведених досліджень можна дійти висновку, що розроблена нами комплексна схема діагностики постраждалих із СЕН має більше високий рівень вірогідності в порівнянні із загальноприйнятою діагностичною схемою.

Прогресивним прототипом запропонованим вище схемами є рання нутритивна підтримка — комплекс заходів, спрямованих на належне субстратне забезпечення хворих, усунення метаболічних порушень і корекцію дисфункції

трофічного ланцюга для оптимізації трофічного гомеостазу, структурно-функціональних і метаболічних процесів організму, а також його адаптаційних резервів. У більш вузькому розумінні нутритивна підтримка полягає в забезпеченні організму хворих усіма необхідними поживними речовинами за допомогою спеціальних методів і сучасних штучно створених поживних сумішей різної спрямованості

СЕН II–III стадії, що включає порушення як моторно-евакуаторної, так і перетравлювальної та всмоктувальної функції тонкої кишки, є лімітуючим чинником для проведення ентерального харчування.

Основними причинами необхідності раннього призначення тяжкохворим диференційованої нутритивної підтримки є потреба в збереженні й забезпеченні оптимального трофічного гомеостазу, що вимагає належного субстратного забезпечення всіма незамінними поживними речовинами, відповідної корекції наявної дисфункції трофічного ланцюга й необхідність мінімізувати й максимально швидко купірувати в них постагресивний гіперметаболічний гіперкатаболізм і аутоканібалізм.

Корекція гіперкатаболізму, гіперметаболізма та метаболічного дисбалансу, що виникають в організмі в післяопераційному періоді, є основною метою нутритивної підтримки після мультиорганної операцій.

У подібних умовах розвивається активний процес аутоканібалізму, неутручання в який може призвести до швидкого виснаження пацієнта. Це супроводжується зниженням його стійкості до інфекції, уповільнення загоєння ран і післяопераційних рубців, гіпопротеїнемією і гіпоальбумінемією, порушеннями транспортної функції крові та процесів травлення, а також поліорганною недостатністю.

При критичних станах порушується адекватна перфузія і оксигенація, що призводить до пошкодження клітин кишкового епітелію з порушенням бар'єрної функції слизової оболонки й подальшого прогресування цих процесів при відсутності в просвіті ШКТ упродовж тривалого часу (понад 2–3 діб) поживних речовин, оскільки трофіка кишки на 50–80 % забезпечується внаслідок

внутрішньопросвітнього субстрату. Порушення регенераторної активності епітеліоцитів слизової оболонки кишечника відбувається при порівняно тривалій відсутності в кишечнику поживних субстратів, що супроводжується порушенням бар'єрної функції кишечника, мікробної транслокації з подальшим розвитком тяжких інфекційних ускладнень.

На сьогодні можна вважати беззаперечно доведеним фактом, що основна роль у бактерицидній дії нейтрофілів належить ГХН або гіпохлорит-аніону (СІО), які виробляються фагоцитуючими клітинами. При респіраторному вибуху до 28 % від загальної кількості кисню, споживаного нейтрофілами, витрачається на окиснення НСІО. Окиснення ГХН у нейтрофілах відбувається з перекису водню і хлориду. Каталізатором у цій реакції є мієлопероксидаза. У результаті окиснення або хлорування субстратів у ШКТ виявляються бактерицидний або детоксикувальний ефекти. За детоксикувальним ефектом і кінцевими продуктами реакції окиснення ГХН можна порівняти з дією цитохрома Р-450, коли трансформація токсинів йде за допомогою О або електрона. Бактерицидний ефект ГХН виражений як щодо аеробних, так і анаеробних бактерій. Крім того, ГХН інактивує вірус гепатиту, імунодефіциту людини та низку інших вірусів, а також має антимікотичні властивості.

Отже, з огляду на визначальні ланки патогенезу СЕН, у ранньому післяопераційному періоді завданням непрямой електрохімічної детоксикації організму є не тільки деконтамінація бактеріального вмісту, а й забезпечення місцевого трофічного ефекту й цілісності кишкового бар'єра, забезпечення регенерації слизової, відновлення таких процесів, як скорочувальна активність, секреція, екскреція, вироблення ентеральних гормонів, здійснення ентеро-ентеральних рефлексів.

Нині доведено взаємозв'язок між транслокацією бактеріальної флори та розвитком ентеральної недостатності, загоєнням ран, імунною та ентеральною дисфункцією, термінами госпіталізації. Застосування ГХН достовірно знижує кількість інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді, зменшує тяжкість і тривалість післяопераційного періоду та тривалість перебування хворих у ВРІТ і

в стаціонарі, покращуючи в такий спосіб результати та знижуючи собівартість лікування.

4.3 Летальність при СЕН, залежно від особливостей перебігу післяопераційного періоду після мультиорганних оперативних втручань в онкологічних хворих

Летальність у контрольній групі пацієнтів із СЕН склала 33,3 % (12 випадків) з 36 осіб. При її аналізі, залежно від обсягу оперативного втручання, ми встановили, що при оперативних втручаннях на ОЧП померло 6 (16,6 %). З них у двох (5,5 %) визначалася II ступінь СЕН, причому в одного з них *exitus letalis* настав на 3–4, а в іншого — на 5–7 добу післяопераційного періоду. Решта четверо (11,1 %) пацієнтів мали III ступінь СЕН і померли через 14–21 діб післяопераційного періоду. При статистичному аналізі летальності у хворих при операціях на ОЧП виявлено підтвердження гіпотези про підвищення ризику летального результату в разі збільшення тривалості післяопераційного періоду й тяжкості СЕН ($\chi^2 = 0,150$; $df = 1$, $p = 0,699$, $area = 0,7083$).

При операціях на органах малого тазу та заочеревинного простору померло дві (5,5 %) людини. Обидва пацієнти перебували у ВАІТ до 14 діб післяопераційного періоду. Однак при клінічному оцінюванні в одного (2,7 %) виявлено II ступінь СЕН, а в другого (2,7 %) — III ступінь. З огляду на недостатню чисельність у статистичній вибірці розрахунок ймовірності результату при оперативних втручаннях на органах малого тазу й заочеревинного простору виконати не вдалося.

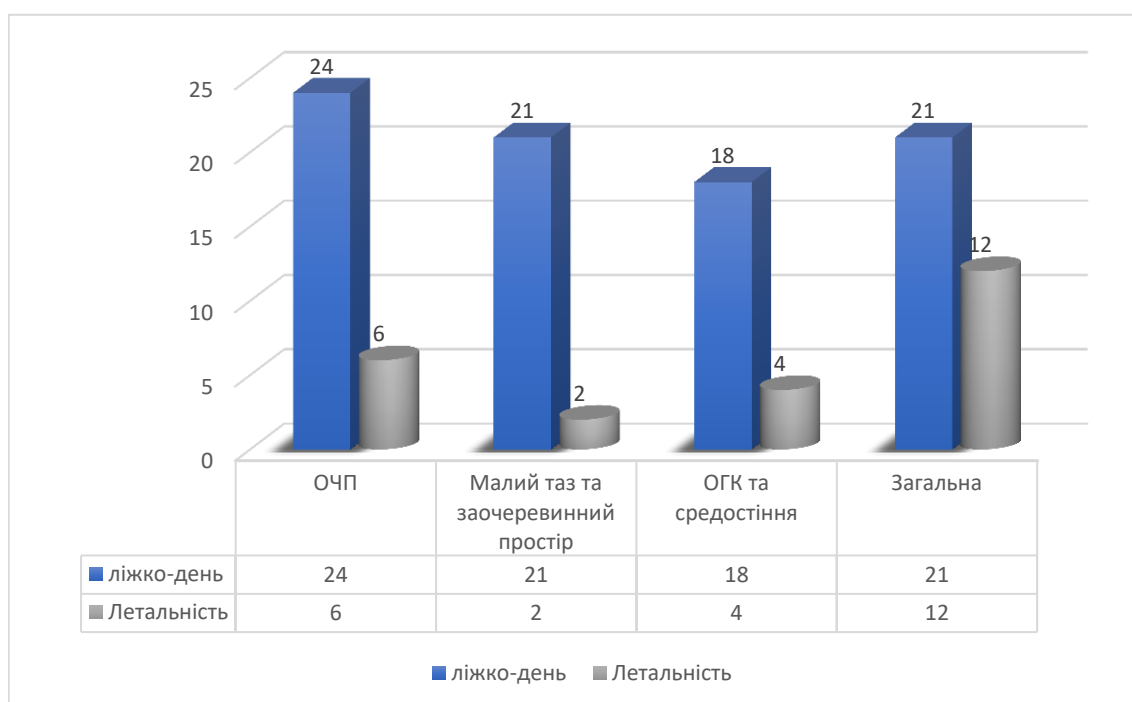


Рис. 7 Летальність при СЕН, залежно від особливостей перебігу післяопераційного періоду після мультиорганних оперативних втручань в онкохворих

Примітки: * — різниця не достовірна між ліжко-днем та летальністю ($p > 0,05$).

В онкологічних хворих при операціях на ОГК і середостінні смертельні випадки зареєстровані в 4 (16 %) випадках. За таких умов у термін від 3 до 4 діб помер тільки один пацієнт, який клінічно мав II ступінь СЕН. Інші троє отримували лікування в післяопераційному періоді в термін 7–21 діб. Водночас II ступінь СЕН була в одного хворого, а III ступінь СЕН — у двох (5,5 %). У хворих при операціях на ОГК і середостінні нами також виявлено статистичне підтвердження збільшення ймовірності смерті при подовженні часу госпітального етапу ($\chi^2 = 0,0007$; $df = 1$, $p = 0,99$, $area = 6,6349$).

Отже, збільшення тривалості госпітального етапу у хворих із СЕН при проведенні мультиорганного оперативного втручання, тягне за собою розвиток і

прогресування СЕН, який, зі свого боку, обтяжує стан організму та збільшує ризик розвитку летального результату.

Матеріали розділу опубліковано:

1. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, **Павлюченко ОС**. Особливості інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020; 28 (1): 34–39. <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2020>

2. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, **Павлюченко ОС**. Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань Патент № 122656 Україна, 2020, Бюл. № 23.

3. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, Пилипенко СО, **Павлюченко ОС**, Мітряєва НА, Мазник НО, Храмцов РЄ. Індивідуалізації тактики інтенсивної терапії у онкохворих після мультиорганних операцій. Харків : Друкарня Мадрид; 2020. 127 с.

4. Крутько ЄМ, Пилипенко СО, **Павлюченко ОС**. Застосування електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендogenous інтоксикацією Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29 (2): 52–61. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.52-61>

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Рак останнім часом вражає все більшу кількість людей. За даними ВООЗ, щороку захворює майже 10 млн осіб. Смертність від раку до 2030 р. зросте на 45 % в порівнянні з рівнем за останні 10 років.

В Україні смертність від онкологічної патології займає друге місце після серцево-судинних захворювань. За темпами поширення онкологічної патології Україна є другою державою в Європі. Щороку в Україні рак виявляється в 150 000 людей, водночас смертність від раку становить 90 тис. пацієнтів на рік. Кожну годину в країні рак діагностується у 20 пацієнтів, рівно половина щогодини помирають від злоякісних захворювань, за таких умов 35 % — це особи працездатного віку. За останнє десятиліття кількість онкологічних пацієнтів збільшилася приблизно на 25 %. Групою ризику залишаються люди після 50 років.

Ентеральна недостатність (ЕН) виникає в післяопераційному періоді після мультиорганних операцій та призводить до порушення обміну речовин, а надалі зумовлює зростання ендогенної інтоксикації, синдрому системного запалення, абдомінального сепсису та септичного шоку й часто є тією кінцевою ланкою танатогенезу, яка визначає летальність. У разі ЕН порушується базова функціональна активність кишечника, і з'являються патологічні стани, вельми небажані в прогностичному плані, зокрема, порушення бар'єрної функції. Це потребує уваги, тому що відіграє важливу роль в ініціації та подальшому розвитку синдрому поліорганної дисфункції (СПОД) як системного процесу, медіаторами якого є ендогенні токсичні чинники, дія яких безпосередньо не пов'язана з онкологічним процесом, але не виключається, що останній сприяє посиленню метаболічних розладів та функціонального стану ШКТ.

Як і раніше, актуальним та мало вивченим напрямом у проблемі ЕН залишається аспект своєчасної діагностики ступеня вираженості ендотоксикозу, а також адекватне оцінювання динаміки ендогенної інтоксикації в післяопераційному періоді. Залишаються відкритими питання застосування антисептичних розчинів у просвіті кишкової трубки та їхній вплив на прогноз та

регулювання процесів пошкодження механізмів саморегуляції та самозахисту організму. Формування складного комплексу патогенетичних ланок ЕН, які витікають одна за одною, та їхній тісний взаємозв'язок, який призводить до порочного кола септичних ускладнень, ставить таке завдання: впливаючи на основні ланки патогенезу, максимально ефективно за допомогою лікувальних заходів розірвати це порочне коло прогресування транслокації та ендотоксикозу.

До теперішнього часу відсутній загальноприйнятий алгоритм ведення хворих на ЕН, мало вивчені методи оцінювання проведеної коригувальної терапії, особливо в онкологічних хворих після мультиорганних операцій у післяопераційному періоді.

Отже, незалежно від причин, при сприятливому перебігу патологічного процесу діють загальні механізми, що призводять до СЕН, спричиняючи пошкодження всіх функцій тонкої кишки. У післяопераційному періоді при порушенні моторної функції, що призводить до припинення евакуації вмісту, кишкова трубка може бути своєрідним резервуаром патогенних бактерій та інфекцій. Причина цього полягає в тому, що бактерії, проникаючи через слизовий бар'єр кишкової стінки, можуть, в остаточному підсумку, спричинити сепсис.

У процесі розвитку СПОД більшість хворих перебуває в септичному стані, причиною якого є бактерії зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що проникають крізь бар'єр слизової оболонки та спричиняють розвиток системної інфекції. Цей процес називається бактеріальною транслокацією, що здійснюється насамперед унаслідок колонізації бактеріями через їхню адгезію до поверхні епітеліальних клітин. Надалі бактерії проникають через слизовий бар'єр і досягають власної пластини, після чого фактично виходять за межі ШКТ.

Пероральне застосування антацидів і блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП) призводить до виникнення зайвої колонізації бактеріями шлунку внаслідок їхньої підвищеної життєдіяльності Гіперосмолярні живильні суміші, які вводять ентерально й парентерально, не тільки руйнують нормальну екологію кишкової мікрофлори, але і призводять до розвитку атрофії слизової оболонки з ушкодженням механічної бар'єрної функції кишечника.

До пригнічення моторної функції приєднуються рефлекторні порушення кровообігу в кишковій стінці, пригнічується всмоктування, відбувається скупчення рідини в просвіті кишки, оскільки зупиняється її евакуація, до рідини приєднується газ, що надходить переважно внаслідок аерофагії. Усе це призводить до надлишкового розтягнення петель тонкої кишки.

Прогресуюче розтягнення кишкових петель і, як наслідок, підвищення внутрішньопорожнинного тиску призводить до стійких порушень регіонарного кровообігу, що зумовлене зниженням судинного тону, підвищенням проникності судин зі значущою трансудацією рідини в просвіт перерозтягнутих петель, неминуче рефлекторно з'являється блювота, що призводить до значної втрати травних соків та багатого білком трансудату. Відбуваються порушення водно-електролітного балансу та кислотно-основного стану. Значна втрата рідини та солей, спричинена як блювотою, так і трансудацією в просвіт кишечника, призводить до згущення крові, а далі — до гіпогідратації, ішемії та ацидозу.

Гіпоальбумінемія зазвичай призводить до виникнення набряку кишкової стінки, зниження перистальтики, стазу кишкового вмісту, зайвого росту бактерій і порушення проникності кишкової стінки. Одним із клінічних виявів ЕН є гострі виразки ШКТ. Це пов'язане з порушенням мікроциркуляції в стінці шлунку та тонкої кишки, підвищенням тромбоутворення в дрібних судинах стінки ШКТ, агресивним впливом на слизову оболонку шлунку й кишечника, підвищенням концентрації сечовини й інших агресивних чинників обміну в крові. До виникнення гострих ерозій і виразок ШКТ можуть призводити й епізоди гіпотензії або зниження регіонарної перфузії певних сегментів кишки, які, зі свого боку, можуть бути додатковими воротами для проникнення бактерій та ендотоксинів.

Експериментально встановлено, що ендотоксин підвищує проникність кишкової стінки й підсилює бактеріальну транслокацію, що в кінцевому результаті призводить до розвитку тяжкого септичного стану. Оскільки ендотоксемія виникає у хворих із ризиком розвитку СПОД, стає зрозумілим те, що вона і є важливою ланкою, що пов'язує СЕН і СПОД. Основні ланки

патогенезу СЕН пов'язані з такими явищами, як кишковий стаз, підвищення внутрішньокишкового тиску, порушення мікроциркуляції в кишковій стінці, гіпоксія, структурно-функціональні зміни в кишковій стінці.

Отже, у процесі розвитку СЕН порушуються основні функції тонкого кишечника (ТК): перетравлювальна (секреторна та всмоктувальна), рухово-евакуаторна, імунна, гормональна.

У таких умовах СЕН стає одним із головних джерел утворення токсинів і транслокації їх у гемоциркуляторне русло. Часові межі періодів СЕН досить умовні й можуть змінюватися залежно від характеру та причини його виникнення.

Аналіз літературних даних свідчить про те, що СЕН, транслокація кишкових бактерій або ендотоксинів у систему портальної вени або системний кровоток є складовою ланкою СПОД.

Інтенсивна терапія у хворих на ЕН мусить бути ранньою, диференційованою, спадкоємною, комплексною та містити у своєму складі корекцію гемодинамічних порушень та усунення гіперперфузії тканин, забезпечення повноцінної вентиляції легень і необхідного серцевого викиду, боротьбу з гіпоксією та ацидозом.

Невідкладні заходи мають бути спрямовані на усунення порушень кровообігу й дихання, нормалізацію функції центральної нервової системи та відновлення нормального перебігу обмінних процесів. У комплексі таких заходів основна роль належить медикаментозній корекції, з підвищенням ефективності якої розширюються можливості запобігання розвитку СПОД, створюються умови для ранньої та активної хірургічної корекції ушкоджень, що в сукупності з іншими заходами знижує ризик несприятливих виходів та ускладнень у постраждалих з ЕН [16, 17].

Зважаючи на концепцію патогенезу СЕН, яка, зі свого боку, призводить до утворення стресорних виразок ШКТ, наростання внутрішньочеревного тиску, порушення всмоктування, заходи профілактики мають бути спрямовані на попередження і ліквідацію місцевих і загальних порушень кровообігу, гіпоксії, гіповолемії, метаболічних розладів, печінково-ниркової та серцево-легеневої

недостатності. Одне з основних місць у публікаціях останніх років займає профілактика й лікування ендогенної інтоксикації в постраждалих з ЕН після мультимодальних операцій в онкологічних хворих із використанням методів зв'язування та виведення ендотоксинів. Отже, необхідно підкреслити, що узагальнювальних робіт, присвячених діагностичній, профілактичній та лікувальній тактиці лікування ЕН у доступній літературі недостатньо, а опубліковані дані досить суперечливі.

Назріла необхідність удосконалення тактики інтенсивної терапії. Розв'язання цієї проблеми потребує наукового обґрунтування вибору пріоритетних напрямів і застосування сучасних технологій для діагностики, профілактики й інтенсивної терапії в онкологічних хворих у післяопераційному періоді, ускладненому розвитком СЕН, відповідно до особливостей та патогенетичних закономірностей його перебігу.

Усе зазначене зумовило вибір напрямку й доцільність проведення поданого наукового дослідження.

Нами було вивчено перебіг СЕН в онкологічних хворих після мультиорганних операцій при різних методах інтенсивної терапії.

Аналізуючи ефективність корекції метаболічних порушень, треба зазначити, що корекція метаболічного ацидозу здійснюється значно швидше (через 2–3 години після інфузії гіпохлориту), ніж респіраторного алкалозу (через 9–10 годин), забезпечуючи за таких умов плазмозбереженність і збереження формених елементів крові та нормалізацію рН крові.

Виявлено дисфункції печінкової паренхіми, що розвивається при бактеріальній транслокації на тлі ендотоксикозу й супроводжується розвитком коагулопатії за типом ДВЗ-синдрому.

На підставі результатів проведених досліджень можна дійти висновку, що розроблена нами комплексна схема діагностики постраждалих із СЕН має більше високий рівень вірогідності в порівнянні із загальноприйнятою діагностичною схемою.

Прогресивним прототипом запропонованим вище схемами є рання нутритивна підтримка — комплекс заходів, спрямованих на належне субстратне забезпечення хворих, усунення метаболічних порушень і корекцію дисфункції трофічного ланцюга для оптимізації трофічного гомеостазу, структурно-функціональних і метаболічних процесів організму, а також його адаптаційних резервів. У більш вузькому розумінні, нутритивна підтримка є процесом забезпечення організму хворих усіма необхідними поживними речовинами за допомогою спеціальних методів і сучасних штучно створених поживних сумішей різної спрямованості.

СЕН II–III стадії, у процесі якої відбуваються порушення як моторно-евакуаторної, так і перетравлювальної та всмоктувальної функцій тонкої кишки, є чинником, який лімітує проведення ентерального харчування.

Основними причинами необхідності раннього призначення тяжкохворим диференційованої нутритивної підтримки є потреба в збереженні й забезпеченні оптимального трофічного гомеостазу, що вимагає належного субстратного забезпечення всіма незамінними поживними речовинами, відповідної корекції наявної дисфункції трофічного ланцюга та необхідність мінімізувати та максимально швидко купірувати в них постагресивний гіперметаболічний гіперкатаболізм і аутоканібалізм.

Корекція гіперкатаболізму, гіперметаболізму та метаболічного дисбалансу, що виникають в організмі в післяопераційному періоді, є основною метою нутритивної підтримки після мультиорганної операції.

У схожих умовах розвивається активний процес аутоканібалізму, невтручання в який може призвести до швидкого виснаження пацієнта. Це супроводжується зниженням його стійкості до інфекції, уповільненням загоєння ран і післяопераційних рубців, гіпопротеїнемією та гіпоальбумінемією, порушеннями транспортної функції крові та процесів травлення, а також поліорганною недостатністю.

У разі критичних станів порушується адекватна перфузія й оксигенація, що призводить до пошкодження клітин кишкового епітелію з порушенням бар'єрної

функції слизової оболонки й подальшого прогресування цих процесів при відсутності в просвіті ШКТ упродовж тривалого часу (понад 2–3 діб) поживних речовин, оскільки трофіка кишки на 50–80 % забезпечується внаслідок внутрішньопросвітнього субстрату. Порушення регенераторної активності епітеліоцитів слизової оболонки кишечника відбувається при порівняно тривалій відсутності в кишечнику поживних субстратів, що супроводжується порушенням бар'єрної функції кишечника, мікробної транслокації з подальшим розвитком тяжких інфекційних ускладнень.

Нині можна вважати беззаперечно доведеним фактом, що основна роль у бактерицидній дії нейтрофілів належить ГХН або гіпохлорит-аніону (СІО), які виробляються фагоцитуючими клітинами. При респіраторному вибуху до 28 % від загальної кількості кисню, спожитого нейтрофілами, витрачається на окиснення НСІО. Окиснення ГХН у нейтрофілах відбувається з перекису водню і хлориду. Каталізатором цієї реакції є мієлопероксидаза. Унаслідок окиснення або хлорування субстратів у ШКТ виявляється бактерицидний або детоксикувальний ефекти. За детоксикувальним ефектом і кінцевими продуктами реакції окиснення ГХН можна порівняти з дією цитохрома Р-450, коли трансформація токсинів йде за допомогою О або електрона. Бактерицидний ефект ГХН виражений як щодо аеробних, так і анаеробних бактерій. Крім того, ГХН інактивує вірус гепатиту, імунодефіциту людини та низку інших вірусів, а також має антимікотичні властивості.

Отже, зважаючи на визначальні ланки патогенезу СЕН, у ранньому післяопераційному періоді завданням непрямой електрохімічної детоксикації організму є не тільки деконтамінація бактеріального вмісту, а й забезпечення місцевого трофічного ефекту та цілісності кишкового бар'єра, забезпечення регенерації слизової, відновлення таких процесів, як скорочувальна активність, секреція, екскреція, продукування ентеральних гормонів, здійснення ентеро-ентеральних рефлексів.

Нині доведено взаємозв'язок між транслокацією бактеріальної флори та розвитком ентеральної недостатності, загоєнням ран, імунною та ентеральною

дисфункцією, термінами госпіталізації. Застосування ГХН достовірно знижує кількість інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді, зменшує тяжкість і тривалість післяопераційного періоду і тривалість перебування хворих у ВРІТ і в стаціонарі, покращуючи в такий спосіб результати та знижуючи собівартість лікування.

ВИСНОВКИ

У роботі подано та теоретично обґрунтовано заходи щодо попередження та зниження частоти розвитку СЕН в онкологічних хворих після мультиорганних операцій та новий підхід для розв'язування актуально-наукового завдання, що передбачає поліпшення результатів лікування СЕН у таких пацієнтів.

1. Визначено, що найбільшу частоту розвитку ентеральної недостатності мають хворі внаслідок операцій на органах черевної порожнини, що становить приблизно 90 % усіх оперативних втручань. Розвиток СЕН при операціях на черевній порожнині трапляється з першої доби післяопераційного періоду. Розвиток СЕН при операціях на грудній порожнині та органах середостіння трапляється в 10 % хворих на 1–3 добу післяопераційного періоду.

2. Ступінь СЕН, який розвивається у хворих після мультиорганних операцій, має прогностичне значення в подальшому плані лікування та реабілітації. У контрольній групі зазначено збільшення ліжко-днів та прогресувала СЕН та розвиток ускладнень: перитоніт, збільшення ендотоксикозу, СПОН і сепсис, тоді як в основній групі ускладнення виникали рідше.

1-й ступінь СЕН виявлено в середньому в 10,3 % хворих при операціях на органах грудної клітки й середостіння та в 55,4 % хворих при операціях на ОЧП. 2-й ступінь СЕН виявлено у 29,2 % хворих при операціях на ОЧП, а 3-й ступінь СЕН — у 5,1 % хворих при операціях на ОЧП.

3. Впровадження в інтенсивну терапію методики електрохімічної детоксикації та розробленого діагностично-лікувального алгоритму дало змогу знизити показники патогенного кишкового біоценозу. При застосуванні гіпохлориту натрію вже на першу добу вміст *E. coli* в основній групі знизився на 57,5 %, а *Enterococcus faecalis* — у 2,4 раза. Наприкінці періоду спостереження вміст *Staph. xylosus* в основній групі зменшився на 84,3 %, а *Candida lusitaniae* та *Candida spp.* — на 98,3 %. У випадку *Enterobacter agglomerans* показник знизився вдвічі в основній групі та збільшився в 1,5 раза в групі порівняння. *Staphilococcus haemolyticus*, *Staphilococcus aureus* знизився в 1,5 раза ($p < 0,05$). Доведено, що

використання інфузій 0,03 % розчину NaClO має детоксикаційний ефект: достовірно знижує підвищені концентрації білірубину на 23,1 %, креатиніну — на 20,6 %, сечовини — на 22,4 % та покращує реологічні властивості крові ($p < 0,05$). Впровадження в післяопераційну інтенсивну терапію методики електрохімічної детоксикації 0,03 % розчином NaClO при синдромі ентеральної недостатності створює можливість запобігти розвитку системного запалення (зниження експресії ІЛ-6, ЛП та СРБ) та досягти прокоагуляційних змін (про це свідчило зниження концентрації фібриногену та збільшення МНВ та АЧТЧ, зменшення рівня D-димеру, підвищення часу згортання крові, та підвищення протромбінового індексу). Тому, з огляду на досить невелику ефективність консервативного та недостатньо широку доступність хірургічного лікування поряд із високою летальністю, профілактика розвитку гепаторенального синдрому в пацієнтів із СЕН методом НЕХД достовірно та безпечно знижує частоту його виникнення.

На основі власних даних встановлено позитивний вплив розчину натрію гіпохлориту та перекису водню у визначених концентраціях на вміст патогенної бактеріальної флори кишечника. Контроль вмісту бактеріальної флори кишечника проводили після операції на першу, третю та п'яту добу на тлі інтенсивної терапії способом, який підтвердив свою ефективність ($p < 0,05$).

4. За допомогою регресійного та дисперсійного видів статистичного аналізу доведено, що при використанні ГХН зменшується ризик таких ускладнень, як СЕН, гепаторенальний синдром, ендотоксикоз, СПОН і синдром гіперкоагуляції.

Включення натрію гіпохлориту до комплексної післяопераційної терапії в онкологічних хворих з ендотоксикозом 2–3 ступеня при синдромі ентеральної недостатності вже на 5–7 добу має високу ефективність та дає змогу знизити ризик ускладнень і час реабілітації в 1,5 раза ($p < 0,05$). Використання інфузій 0,06 % розчину NaClO викликає гіпокоагуляційний ефект: збільшення МНВ на 10 %, а протромбінового часу — на 33 %, зниження концентрації фібриногену — на 44 %, АЧТВ — на 15 % та РФМК — на 20 %. Тобто, використання гіпохлориту натрію при пригніченні механізмів антиоксидантного захисту викликає

гіпокоагуляцію та поліпшує реологічні властивості крові. Застосування розчину гіпохлориту натрію при порушеннях системи гемостазу в онкологічних хворих є патогенетично доцільним. Підтвердження отриманих теоретичних результатів перевірено за допомогою критерію Стюдента для реальних значень ліжко-днів і доведено, що зменшення середнього значення ліжко-днів при використанні розробленого методу досягає значення 12 %.

5. Впроваджено новий спосіб НЕХД шляхом краплинної інфузії ГХН через назоінтестинальний зонд для лікування ентеральної недостатності та розроблено алгоритм діагностики та інтенсивної терапії в ранньому післяопераційному періоді після мультиорганих втручань.

Використання методу НЕХД створює можливість забезпечити ефективність лікування, зокрема:

— знизити показники патогенного кишкового біоценозу, а саме: *E. coli* у два рази, *Enterococcus faecalis* — у 5 разів, *Candida lusitaniae* та *Candida spp.* — в 10 разів, *Staphilococcus haemolyticus* — у 4 рази, *Staphilococcus aureus* — у 3 рази ($p < 0,05$);

— знизити летальність в 1,2 рази ($p > 0,05$);

— дає змогу достовірно знизити час реабілітації в 1,3 рази ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

В онкохворих у післяопераційному періоді після мультиорганних оперативних втручань для лікування та профілактики СЕН доцільно використання методу НЕХД за поданим нижче алгоритмом.



1. Отримані результати свідчать про можливість використання розчину гіпохлориду натрію для лікування і профілактики СЕН в онкохворих у післяопераційному періоді після мультиорганних оперативних втручань.

2. Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань полягає у введенні лікарських засобів через гастроінтестинальний зонд у післяопераційному періоді, до лікування визначають вміст патогенної мікрофлори

кишечника, у разі II стадії ЕН та наявності 2 колоній, а також резистентності до антибіотиків широкого спектра дії, лікування проводять із використанням розчину гіпохлориту натрію концентрацією 300 мг, об'ємом інфузії 400 мл через гастроінтестинальний зонд.

3. У разі III стадії ЕН та наявності понад 3-х колоній із резистентністю до антибіотиків широкого спектра дії до гіпохлориту натрію концентрацією 600 мг/400 мл додають 1,0 мл 3 %перекису водню, тривалість терапії складає 7–10 днів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yu N, Liu H, Li J, Chen S. Using low concentration sodium hypochlorite to improve colorectal surgical specimen lymph node harvest. *Mol Clin Oncol*. 2020 Jun;12(6):519-24. doi: 10.3892/mco.2020.2018.
2. Norman G, Dumville JC, Mohapatra DP, Owens GL, Crosbie EJ. Antibiotics and antiseptics for surgical wounds healing by secondary intention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 29;3(3):CD011712. doi: 10.1002/14651858.CD011712.pub2.
3. Teja KV, Janani K, Srivastava KC, Shrivastava D, Jose J, Marya A, Karobari MI. Comparison of Herbal Agents with Sodium Hypochlorite as Root Canal Irrigant: A Systematic Review of In Vitro Studies. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Nov;25:8967219. doi: 10.1155/2021/8967219.
4. Chiarello MM, Fransvea P, Cariatì M, Adams NJ, Bianchi V, Brisinda G. Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. *Surg Oncol*. 2022 Mar;40:101708. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101708
5. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, Bongini M et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Jul;21(7):947-56. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30224-2.
6. Fagotti A, Ferrandina G, Vizzielli G. et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*. 2016 May;59:22-33. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.017.
7. Patanè D, Coniglio G, Bonomo S, Camerano F. et al. Gynecological Malignancies: Bail-Out Interventional Radiology Treatments. *Semin Ultrasound CT MR*. 2021 Feb;42(1):95-103. doi: 10.1053/j.sult.2020.09.003.
8. Sen ES, Steward CG, Ramanan AV. Diagnosing haemophagocytic syndrome. *Arch Dis Child*. 2017 Mar;102(3):279-84. doi: 10.1136/archdischild-2016-310772.

9. Udelnow A, Leinung S, Grochola LF, Henne-Bruns D, Wfcr1 P. Prediction of outcome in multiorgan resections for cancer using a bayes-network. *Hepatogastroenterology*. 2013 Jul-Aug;60(125):1009-13. doi: 10.5754/hge10510.
10. Silva AM. Multiorganic resections in gastric cancer. *Rev Col Bras Cir*. 2017 Nov-Dec;44(6):549-52. doi: 10.1590/0100-69912017006012.
11. Deshpande G, Samarasam I, Chandran BS, Abraham V, George SV, Mathew G. Extended multiorgan resection in locally advanced gastric cancer: a single centre experience from south India. *Trop Gastroenterol*. 2013 Oct-Dec;34(4):259-63. doi: 10.7869/tg.144.
12. D'Ambrosio L, Van Houdt W, Stelmes JJ, Gronchi A. First and further-line multidisciplinary treatment of retroperitoneal sarcomas. *Curr Opin Oncol*. 2022 Jul 1;34(4):328-34. doi: 10.1097/CCO.0000000000000851.
13. Miesbach W. Malignancies and catastrophic anti-phospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 Jun;36(2-3):91-7. doi: 10.1007/s12016-008-8101-2.
14. Bartos A, Bartos D, Stoian R, et al. Short-term outcome and survival after multiorgan resection for locally advanced colo-rectal cancer. Identification of risk factors. *Ann. Ital. Chir*. 2018;89:229-36. PMID: 30588919.
15. Ahl R, Matthiessen P, Fang X, et al. β -blockade in rectal cancer surgery: A simple measure of improving outcomes. *Ann. Surg*. 2020;271(1):140-6.
16. Abe K, Uwagawa T, Haruki K, et al. Effects of ω -3 Fatty Acid Supplementation in Patients with Bile Duct or Pancreatic Cancer Undergoing Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2018 Apr;38(4):2369-75. doi: 10.21873/anticancerres.12485.
17. Martos-Benítez FD, Gutiérrez-Noyola A, García AS, et al. Program of intestinal rehabilitation and early postoperative enteral nutrition: a prospective cohort study *Arq Bras Cir Dig*. 2018 Aug 16;31(3):e1387. doi: 10.1590/0102-672020180001e1387.
18. Lopes LP, Menezes TM, Toledo DO, et al. Early oral feeding post-upper gastrointestinal tract resection and primary anastomosis in oncology. *Arq Bras Cir Dig*. 2018 Jun 21;31(1):e1359. doi: 10.1590/0102-672020180001e1359.

19. José IB, Leandro-Merhi VA, Aquino JLB. Target, prescription and infusion of enteral nutritional therapy of critical patients in intensive care unit. *Arq Gastroenterol.* 2018 Jul-Sep;55(3):283-9. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-72.
20. Mudge LA, Watson DI, Smithers BM, et al. Multicentre factorial randomized clinical trial of perioperative immunonutrition versus standard nutrition for patients undergoing surgical resection of oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2018 Sep;105(10):1262-72. doi: 10.1002/bjs.10923.
21. Kawada J, Nishino M, Hata T, et al. Analysis of Patients: Who Received Nutritional Support and the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocol after Esophagectomy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2018 Oct;45(10):1524-26. PMID: 30382066.
22. Yu F, Gong XR, Zhou YB, Liu W. Small interference of transcription factor Snail contribute to enhanced cisplatin sensitivity on human laryngeal resistant cancer cells. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018 Mar;32(5):350-4. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2018.05.008.
23. Li ZJ, Chen W, Jiang H, et al. Effects of Postoperative Parenteral Nutrition Enhanced by Multivitamin on Metabolic Phenotype in Postoperative Gastric Cancer Patients. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Jun;62(12):e1700757. doi: 10.1002/mnfr.201700757.
24. Kanda M, Tanaka C, Murotani K, et al. Efficacy of enteral nutrients containing β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine, and arginine for the patients with anastomotic leakage after gastrectomy: study protocol of a multicenter phase II clinical trial Nagoya J Med Sci. 2018 Aug;80(3):351-5. doi: 10.18999/nagjms.80.3.351.
25. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, et al. Nutritional and Metabolic Derangements in Pancreatic Cancer and Pancreatic Resection Nutrients. 2017 Mar 7;9(3):243. doi: 10.3390/nu9030243.
26. Keane N, Fragkos KC, Patel PS, et al. Performance Status, Prognostic Scoring, and Parenteral Nutrition Requirements Predict Survival in Patients with Advanced Cancer Receiving Home Parenteral Nutrition *Nutr Cancer.* 2018 Jan;70(1):73-82. doi: 10.1080/01635581.2018.1380206.

27. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Михайлович ЮЙ та ін. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України. Гол. ред. Колеснік ОО. – Київ, 2021;22:136 с.

28. Nikniaz Z, Somi MH, Nagashi S, Nikniaz L. Impact of Early Enteral Nutrition on Nutritional and Immunological Outcomes of Gastric Cancer Patients Undergoing Gastrostomy: A Systematic Review and Meta-Analysis *Nutr Cancer*. 2017 Jul;69(5):693-701. doi: 10.1080/01635581.2017.1324996.

29. Lach K, Peterson SJ, Lach K. Nutrition Support for Critically Ill Patients With Cancer. *Nutr Clin Pract*. 2017 Oct;32(5):578-86. doi: 10.1177/0884533617712488.

30. Lorentsen R, Munck LK, Wildt S, Lorentsen R. Parenteral therapy and complications in patients with intestinal failure in a regional unit *Scand J Gastroenterol*. 2017 Dec;52(12):1326-30. doi: 10.1080/00365521.2017.1380840.

31. Gianotti L, Besselink MG, Sandini M, et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: A position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) *Surgery*. 2018 Nov;164(5):1035-48. doi: 10.1016/j.surg.2018.05.040.

32. Rahnemai-Azar AA, Penna M, Morrison SD, et al. Coloduodenovesical fistula after simultaneous pancreas-kidney transplant: case report and review of the literature *Transplant Proc*. 2017 Oct;49(8):1960-2. doi: 10.1016/j.transproceed.2017.04.009.

33. Martos-Benítez FD, Gutiérrez-Noyola A, Soto-García A, et al. Program of gastrointestinal rehabilitation and early postoperative enteral nutrition: a prospective study *Updates Surg*. 2018 Mar;70(1):105-12. doi: 10.1007/s13304-018-0514-8.

34. Voskuilen CS, van de Putte EEF, der Hulst JB, et al. Short-term outcome after cystectomy: comparison of early oral feeding in an enhanced recovery protocol and feeding using Bengmark nasojejunal tube *World J Urol*. 2018 Feb;36(2):221-9. doi: 10.1007/s00345-017-2133-2.

35. Hansted AK, Møller MH, Møller AM, Vester-Andersen M. APACHE II score validation in emergency abdominal surgery. A post hoc analysis of the InCare trial.

Acta Anaesthesiol Scand. 2020 Feb;64(2):180-7. doi: 10.1111/aas.13476. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31529462.

36. Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, Nicolini EA, Rodrigues LAB, Nunes RS, Auxiliadora-Martins M, Ferez MA. The use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-reactive protein/albumin ratio, and lactate to predict mortality of surgical critically ill patients: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(26):e16204. doi: 10.1097/MD.00000000000016204.

37. Zhang K, Cheng S, Zhu Q, Han Z. Early versus traditional postoperative oral feeding in patients undergoing elective colorectal surgery: a meta-analysis of safety and efficacy *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017 Sep 25;20(9):1060-1066. PMID: 28901001.

37. Liu FF, Wang LM, Rong WQ, et al. Clinical effectiveness of postoperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2018 Oct 23;40(10):787-92. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.10.012.

38. Longley KJ, Ho V. Practical management approach to gastroparesis. *Intern Med J*. 2020 Aug;50(8):909-17. doi: 10.1111/imj.14438.

39. Mikó Á, Lóth S, Müller J, Lotz B, Rossitto P, Szabolcs A, Benyó G, Jávorszky E, Tory K, Dezsőfi A. Arthrogyrosis-renal dysfunction-cholestasis syndrome. *Orv Hetil*. 2022 Jan 9;163(2):74-8. doi: 10.1556/650.2022.32312.

40. Berger MM, Hurni CA. Management of gastrointestinal failure in the adult critical care setting. *Curr Opin Crit Care*. 2022 Apr 1;28(2):190-7. doi: 10.1097/MCC.0000000000000924.

41. Aziz I, Simrén M. The overlap between irritable bowel syndrome and organic gastrointestinal diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Feb;6(2):139-48. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30212-0.

42. Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, Worthington E, Keeber L, Feuilly M, Grande E. Differential diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020 Aug 14;26(30):4537-56. doi: 10.3748/wjg.v26.i30.4537.

43. Ley D, Turck D. Digestive outcomes in Cystic fibrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2022 Feb-Mar;56-57:101788. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101788.
44. Kosuge M, Eto K, Sasaki S, Sugano H, Yatabe S, Takeda Y, Ito D, Ohkuma M, Yanaga K. Clinical factors affecting the distal margin in rectal cancer surgery. *Surg Today.* 2020 Jul;50(7):743-8. doi: 10.1007/s00595-020-01959-y.
45. Khaw RA, Nevins EJ, Phillips AW. Incidence, Diagnosis and Management of Malabsorption Following Oesophagectomy: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg.* 2022 Aug;26(8):1781-90. doi: 10.1007/s11605-022-05323-y.
46. Korte J, Mienert J, Hennigs JK, Körbelin J. Inactivation of Adeno-Associated Viral Vectors by Oxidant-Based Disinfectants. *Hum Gene Ther.* 2021 Jul;32(13-14):771-81. doi: 10.1089/hum.2020.120.
47. Talpos-Niculescu RM, Popa M, Rusu LC, Pricop MO, Nica LM, Talpos-Niculescu S. Lesions. A Report of Two Cases. Conservative Approach in the Management of Large Periapical Cyst-Like. *Medicina (Kaunas).* 2021 May 14;57(5):497. doi: 10.3390/medicina57050497.
48. Iorio-Siciliano V, Ramaglia L, Isola G, Blasi A, Salvi GE, Sculean A. Changes in clinical parameters following adjunctive local sodium hypochlorite gel in minimally invasive nonsurgical therapy (MINST) of periodontal pockets: a 6-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021 Sep;25(9):5331-40. doi: 10.1007/s00784-021-03841-8.
49. Romanchishen AF, Zotikov AG, Chalenko VV, Pastukhova NK, Shakh BN, Lapshin VN. Optimization of indirect electrochemical detoxication in the treatment of different endogenous intoxications and multiple organ failure syndrome in resuscitation practice. *Vestn Khir Im I I Grek.* 2021;160(3):64-7. PMID: 11517794.
50. Murashevych B, Girenko D, Maslak H, et al. Acute inhalation toxicity of aerosolized electrochemically generated solution of sodium hypochlorite. *Inhal Toxicol.* 2022;34(1-2):1-13. doi: 10.1080/08958378.2021.2013348.
51. Dobrovolskaya MM, Zubrikhina GN, Blindar VN, Sytov AV. Oxidative stress and endogenous intoxication in cancer patients. *Klin Lab Diagn.* 2021 Jul 16;66(7):401-6. doi: 10.51620/0869-2084-2021-66-7-401-406.

52. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC, et al. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. Perioperative Quality Initiative (POQI) 2 Workgroup. *Anesth Analg*. 2018 Jun;126(6):1883-95. doi: 10.1213/ANE.0000000000002743.

53. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. 2014;50(7):1330-44.

54. Kraft M, MacLaren R, Du W, Owens G. Alvimopan (Entereg) for the Management Of Postoperative Ileus in Patients Undergoing Bowel Resection. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010;35(1):44-9.

55. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin. Nutr*. 2015;34(3):367-76.

56. Spolverato G, Ejaz A, Kim Y, Squires M.H, Poultides G, et al. Prognostic performance of different lymph node staging systems after curative intent resection for gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2015;262(6):991-8.

57. Bartos A, Bartos D, Stoian R, Szabo B, Cioltean C, et al. Short-term outcome and survival after multior-gan resection for locally advanced colo-rectal cancer. Identification of risk factors. *Clinical and Translational Oncology*. 2017;19:750-60.

58. Burstein HJ, Krilov L, Aragon-Ching JB, Baxter NN, Chiorean EG, Chow WA. Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1341-71.

59. Brachner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med*. 2009;17:43.

60. Reintam A, Parm P, Redlich U, et al. Gastrointestinal failure in intensive care: a retrospective clinical study in three different intensive care units in Germany and Estonia. *BMC Gastroenterol*. 2006;22(6):19.

61. Азизов БД и др. Синдром энтеральной недостаточности у детей с перитонитом. *Здравоохранение Таджикистана*. 2013;4(319):21-5.
62. Doorly MG. Pathogenesis and Clinical and Economic Consequences of Postoperative Ileus Surgical Clinics. *Surg Clin North Am*. 2012;92(2):259-72.
63. Beyer K. Pathophysiologie der Peritonitis. *Der Chirurg*. 2016;87(1):5-12.
64. Vaz Rodriguez JA, Diaz EA, Gonzalez PMA, Romero Moreno FJ. Administration of enteral nutrition. Use of infusion pumps. *Rev Enferm*. 2015;38(9):23-8.
65. Wu XM, Ji KQ, Wang HY, et al.. Total enteral nutrition in prevention of pancreatic necrotic infection in severe acute pancreatitis. *Pancreas*. 2010;39(2):248-51.
66. Гайтон, А.К. Медицинская физиология/А.К. Гайтон, Дж. Э. Холл: пер. с англ.; под ред. В.И. Кобрина. -М.: Логосфера, 2008. -1296 с.
67. Zhao G, Zhang JG, Wu HS, et al. Effects of different resuscitation fluid on severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(13):2044-52.
68. Bozzetti F. Nutritional support in oncologic patients: Where we are and where we are going. *Clin. Nutr*. 2011;30:714-7.
69. Zhu P, Jiang H, Fu J, Chen W, Wang Z, Cui L. Cytokine levels in abdominal exudate predict prolonged postoperative ileus following surgery for colorectal carcinoma. *Oncology Letters*. 2013;6(3):835-9.
70. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, C.A. Maxwell-Armstrong, D.N. Lobo. Postoperative ileus:Recent developments in pathophysiology and management. *Clin. Nutr*. 2015;34(3):367-76.
71. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Gastrointestinal motility in acute illness. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(1-2):6-17.
72. Zhou SY, Lu YX, Owyang C. Gastric relaxation induced by hyperglycemia is mediated by vagal afferent pathways in the rat. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2008;294(5):1158-64.
73. Holte K, Kehlet H. Postoperative ileus: a preventable event. *Br. J. Surg*. 2011;87:1365-2168.

74. Ikeda T, Hiromatsu K, Hotokezaka M, et al. Up-regulation of intestinal toll-like receptors and cytokines expressions change after TPN administration and a lack of enteral feeding. *J. Surg. Res.* 2010;160:244-52.
75. Tanaka Y. Nutrition support in intensive care unit patients. *Jomyaku Keicho Eiyo.* 2011;.26(3):873-97.
76. Lendrum RA, Lockey DJ. Trauma system development. *Anaesthesia.* 2013;68(S1):30-9.
77. Kaji M, Nomura M, Tamura Y, Ito S. Relationships between insulin resistance, blood glucose levels and gastric motility: an electrogastrography and external ultrasonography study. *J. Med. Invest.* 2007;54(1-2):168-76.
78. Doorly M.G. Pathogenesis and Clinical and Economic Consequences of Postoperative Ileus Surgical Clinics. *Surg Clin North Am.* 2012;92(2):259-72.
79. Shu-Jie Z, Zhang D. Effect of intestinal function-recovering decoction on treatment of multiple organ dysfunction syndrome in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2013;6(11):889-92.
80. Kraft M, MacLaren R, Du W, Owens G. Alvimopan (Entereg) for the Management Of Postoperative Ileus in Patients Undergoing Bowel Resection. *Pharmacy and Therapeutics.* 2010;35(1):44-9.)
81. Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Eur. Surg. Res.* 2012;48:79-84.
82. Goto Y. Epithelial barrier: an interface for the cross-communication between gut flora and immune system. *Immunol. Rev.* 2012;245:147-63.
83. Shu-Jie Z, Zhang D. Effect of intestinal function-recovering decoction on treatment of multiple organ dysfunction syndrome in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine.* 2013;6(11):889-92.
84. Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Eur. Surg. Res.* 2012;48:79-84.

85. Yogesh K, Gurpreet S, Brian RD. Free radical and antioxidant levels in patients with secondary peritonitis and their prognostic significance. *Digestive surgery*. 2007;24:331-7.
86. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Intestinal motility disturbances in intensive care patients pathogenesis and clinical impact. *Care Med*. 2007;33(1):36-44.
87. Gu H, Werner J, Bergmann F, Whitcomb DC, Buchler MW, Fortunate F. Necroinflammatory response of pancreatic acinar cells in the pathogenesis of acute alcoholic pancreatitis. *Cell. Death. Dis*. 2013;3(4):816.
88. Hoque R, Sohail M, Malik A. TLR9 and the NLRP3 inflammasome link acinar cell death with inflammation in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011;141(1):358-69.
89. Festi D, Schiumerini R, Birtolo C, et al. Gut microbiota and its pathophysiology in disease paradigms. *Dig Dis*. 2011;29:518-24.
90. Anastasilakis CD, Ioannidis O, Gkiomisi AI, Botsios D. Artificial Nutrition and Intestinal Mucosal Barrier Functionality. *Digestion*. 2013;88:193-208.
91. Recommendation for enteral and parenteral nutrition in adults. *AKE*. 2008/2010; Wien.
92. Chawla B.K, Teitelbaum DH. Profound systemic inflammatory response syndrome following non-emergent intestinal surgery in children. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(9):1936-40.
93. Jessica M, Dominguez A, Craig M. Can We Protect the Gut in Critical Illness: The Role of Growth Factors and Other Novel Approaches. *Crit. Care Clin*. 2010;26(3):549-65.
94. Lendrum RA, Lockey DJ. Trauma system development. *Anaesthesia*. 2013;68(S1):30-9.
95. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Gastrointestinal motility in acute illness. *Wien Klin Wochenschr*. 2008;120(1-2):6-17.
96. Меньков АВ, Гаврилов СВ. Острая кишечная непроходимость неопухолевого генеза: современное состояние проблемы/А.В. Меньков, С.В. СТМ. 2013;5,№3:109-15.

97. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. Clin. Nutr. 2015;34(3):367-76.

98. Fruhwald S, Holzer P, Metzler H. Gastrointestinal motility in acute illness. Wien Klin Wochenschr. 2008;120(1-2):6-17.

99. Kraft M, MacLaren R, Du W, Owens G. Alvimopan (Entereg) for the Management Of Postoperative Ileus in Patients Undergoing Bowel Resection. Pharmacy and Therapeutics. 2010;35(1):44-9.

100. Yuan CH, Wang J, Xiu DR, et al. Meta-analysis of liver resection versus nonsurgical treatments for pancreatic neuroendocrine tumors with liver metastases. Ann. Surg. Oncol. 2016;23:244-9.

101. An G, West MA. Abdominal compartment syndrome: a concise clinical review. Crit. Care Med. 2008;36(4):1304-10.

102. Niv E, Fireman Z, Vaisman N. Post-pyloric feeding. World J. Gastroenterol. 2009;15(11):1281-88.

103. Baal MC, Kohout P, Besselink MG, et al. Probiotic treatment with Probioflora in patients with predicted severe acute pancreatitis without organ failure. Pancreatology. 2012;12(5):458-62.

104. Sharma B, Srivastava S, Singh N, et al. Role of probiotics on gut permeability and endotoxemia in patients with acute pancreatitis: a double-blind randomized controlled trial. J. Clin. Gastroenterol. 2011;45(5):442-8.

105. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, McCartney AL, Rastall R, Rowland I. Prebiotic effects: metabolic and health benefits./,

106. Wolvers D, Watzl B, Szajewska H, Stahl B, Guarner F, Respondek F, Whelan K, Neyrinck AM, Meheust A. Br. J. Nutr. 2010;104(2):1-63.

107. Шестопапов, А. Е. Эффективность дополнительного внутривенного введения глутамина при коррекции метаболических нарушений пострадавших с тяжелой сочетанной травмой/А. Е. Шестопапов, В. Г. Пасько // Вестник анестезиол. реаниматол. – 2010. – № 5. -С. 15-23.

108. Karakan T, Ergun M, Dogan I, Cindoruk M, Unal S. Comparison of early enteral nutrition in severe acute pancreatitis with prebiotic fiber supplementation versus standard enteral solution: a prospective randomized double-blind study. *World J. Gastroenterol.* 2007;13(19):2733-7.
109. Ekblad E, Mei Q, Sundler F. Innervation of the gastric mucosa. *Microsc. Res. Tech.* 2010;58:241-257.
110. Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol (Oxf).* 2015;213(3):561-74.
111. Teloken PE, Spilsbury K, Levitt M, et al. Outcomes in patients undergoing urgent colorectal surgery. *ANZ journal of surgery.* 2014;15(2):45-50. DOI: <https://doi.org/10.1111/ans.12580>.
112. Schmid-Schonbein GW. The Autodigestion Hypothesis for Shock and Multi-organ Failure. *Annals of biomedical engineering.* 2014;42(2):405-14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-013-0891-6>.
113. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW. et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis *Haematologica.* 2019;104(6):1277-87. doi: 10.3324/haematol.2018.209114.
114. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease *Mediators Inflamm.* 2015:437695. doi: 10.1155/2015/437695. Epub 2015 Mar 24 10.
115. Granger J. Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. *Shock.* 2005;24(S1):45-51. DOI: 10.1097/01.shk.0000191413.94461.b0.
116. Vaz Rodriguez JA, Diaz EA. Administration of enteral nutrition. Use of infusion pumps. *Revista de enfermería.* 2015;38(9):23-8.
117. Pendharkar SA. Cross-talk between innate cytokines and the pancreatic polypeptide family in acute pancreatitis. *Cytokine.* 2016;90:161-8. doi: 10.1016/j.cyto.2016.11.014. Epub 2016 Dec 3.
118. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation. *Hamostaseologie.* 2010;30:10-6. PMID: 20162247.

119. Abogresha NM, Greish SM, Abdelaziz EZ, Khalil WF. Remote effect of kidney ischemia-reperfusion injury on pancreas: role of oxidative stress and mitochondrial apoptosis. *Arch. Med. Sci.* 2016;12:252-62. DOI: 10.5114/aoms.2015.48130.
120. Ou ZB. Investigation for role of tissue factor and blood coagulation system in severe acute pancreatitis and associated liver injury. *Biomed. Pharmacother.* 2017;85:380-8. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.039.
121. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood.* 2001;98:2720-25.
122. Kang S, Masashi N, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med.* 2020;217(5):e20190347. doi: 10.1084/jem.20190347.
123. Brito LB, Garcia LF, Caetano MP, et al. Electrochemical remediation of amoxicillin: detoxification and reduction of antimicrobial activity. *Chem Biol Interact.* 2018 Aug 1;291:162-70. doi: 10.1016/j.cbi.2018.06.017.
124. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis *Gastroenterology.* 2020 Jan;158(1):67-75. doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.064.
125. Nanchal R, Subramanian R, Karvellas CJ. Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations *Crit Care Med.* 2020 Mar;48(3):e173-91. doi: 10.1097/CCM.0000000000000419.
126. Choi WS, Yoon CJ, Lee JH. Percutaneous Enteral Stent Placement Using a Transhepatic Access for Palliation of Malignant Bowel Obstruction after Surgery *Korean J Radiol.* 2021 May;22(5):742-50. doi: 10.3348/kjr.2020.0723.
127. Han G, Qiao X, Zhiming M. Diagnosis and treatment of intra-abdominal infection complicated with hypothyroidism. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2018 Dec 25;21(12):1356-60. PMID: 30588585. [In Chinese].
128. Ber Y, García-Lopez S, Gargallo-Puyuelo CJ, Gomollón F. Small and Large Intestine (II): Inflammatory Bowel Disease, Short Bowel Syndrome, and Malignant

Tumors of the Digestive Tract Nutrients. 2021 Jul 6;13(7):2325. doi: 10.3390/nu13072325.

129. Korymasov EA, Ivanov SA, Kenarskaya MV, Anorev NI. Surgical strategy for suppurative complications of pancreatic necrosis. *Khirurgiia*. 2021;(6):10-8. doi: 10.17116/hirurgia202106110.

130. Vakhrushev YM, Suchkova EV, Lukashevich AP. Non-alcoholic fatty liver disease and enteral insufficiency: comorbidity of their development. *Ter Arkh*. 2019 Dec 15;91(12):84-9. doi: 10.26442/00403660.2019.12.000134.

131. Mezoff EA, Minneci PC, Dienhart MC. Intestinal Failure: A Description of the Problem and Recent Therapeutic Advances. *Clin Perinatol*. 2020 Jun;47(2):323-40. doi: 10.1016/j.clp.2020.02.008.

132. Fedoseev AV, Muraviev SU, Budarev VN, Inutin AS, et al. Aspects of the importance of postoperative hepatoprotector therapy in urgent surgery. *Khirurgiia*. 2018;(4):77-83. doi: 10.17116/hirurgia2018477-83.

133. Willy C, Scheuermann-Poley C, Stichling M. Importance of wound irrigation solutions and fluids with antiseptic effects in therapy and prophylaxis: Update 2017 *Unfallchirurg*. 2017 Jul;120(7):549-60. doi: 10.1007/s00113-017-0375-5.

134. Sukovatykh BS, Blinkov IuIu, Makienko KG. Influence of immobilized forms of sodium hypochlorite on the immediate and long-term results of treatment of the patients with diffuse peritonitis *Vestn Khir Im I I Grek*. 2014;173(2):47-51. PMID: 25055534.

135. Shkrob LO, Fedotov PA, Ermakova NG. Combined detoxification and immunocorrective therapy in patients with peritonitis. *Khirurgiia*. 2019 Mar;(3):20-2. PMID: 8007606.

136. Haapasalo M, Shen Y, Wang Z, Gao Y. Irrigation in endodontics. *Br Dent J*. 2014 Mar;216(6):299-303. doi: 10.1038/sj.bdj.2014.204.

137. Gołabek H, Borys KM, Kohli MR, Brus-Sawczuk K, Strużycka I. Chemical aspect of sodium hypochlorite activation in obtaining favorable outcomes of endodontic treatment: An in-vitro study. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Oct;28(10):1311-19. doi: 10.17219/acem/104523.

138. Krynicka K, Trzeciak M. The role of sodium hypochlorite in atopic dermatitis therapy: a narrative review. *Int J Dermatol*. 2022 Sep;61(9):1080-86. doi: 10.1111/ijd.16099.
139. Gołabek H, Borys KM, Kohli MR, Brus-Sawczuk K, Strużycka I. Chemical aspect of sodium hypochlorite activation in obtaining favorable outcomes of endodontic treatment: An in-vitro study. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Oct;28(10):1311-19. doi: 10.17219/acem/104523.
140. Mohammadi Z. Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. *Int Dent J*. 2008 Dec;58(6):329-41. doi: 10.1111/j.1875-595x.2008.tb00354.x.
141. Kanagasingam S, Blum IR. Share Sodium Hypochlorite Extrusion Accidents: Management and Medico-Legal Considerations. *Prim Dent J*. 2020 Dec;9(4):59-63. doi: 10.1177/2050168420963308.
142. Urban K, Donnermeyer D, Schäfer E, Bürklein S. Canal cleanliness using different irrigation activation systems: a SEM evaluation. *Clin Oral Investig*. 2017 Dec;21(9):2681-87. doi: 10.1007/s00784-017-2070-x.
143. Rich SK, Slots J. Sodium hypochlorite (dilute chlorine bleach) oral rinse in patient self-care. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr*. 2015;63(4):99-104. PMID: 26856131.
144. Sarda RA, Shetty RM, Tamrakar A, Shetty SY. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy, diode laser, and sodium hypochlorite and their combinations on endodontic pathogens. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2019 Dec;28:265-72. doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.09.009.
145. Fukuzaki S. Mechanisms of actions of sodium hypochlorite in cleaning and disinfection processes. *Biocontrol Sci*. 2006 Dec;11(4):147-57. doi: 10.4265/bio.11.147.
146. Jurczyk K, Nietzsche S, Ender C, Sculean A, Eick S. In-vitro activity of sodium-hypochlorite gel on bacteria associated with periodontitis. *Clin Oral Investig*. 2016 Nov;20(8):2165-73. doi: 10.1007/s00784-016-1711-9.
147. Calik B, Diniz G, Kayapinar AK, Kahraman DS, Calik S, Akbulut G. Histopathological examination of the impact of sodium hypochlorite on the

hepatobiliary system. An experimental study. *Ann Ital Chir.* 2021;92:412-8. PMID: 34524123.

148. Rayyan A, Ather A, Hargreaves KM, Ruparel NB. Effect of Sodium Hypochlorite in Dental Unit Waterline on Aerosolized Bacteria Generated from Endodontic Procedures. *J Endod.* 2022 Oct;48(10):1248-56. doi: 10.1016/j.joen.2022.07.006.

149. Villalta-Briones N, Baca P, Bravo M, et al. A laboratory study of root canal and isthmus disinfection in extracted teeth using various activation methods with a mixture of sodium hypochlorite and etidronic acid. *Int Endod J.* 2021 Feb;54(2):268-78. doi: 10.1111/iej.13417.

150. Mehdipour O, Kleier DJ, Averbach RE. Anatomy of sodium hypochlorite accidents. *Compend Contin Educ Dent.* 2007 Oct;28(10):544-6, 548, 550. PMID: 18018389.

151. Cavalleri G. Effect of temperature on the use of sodium hypochlorite as a bactericide in root canal therapy. *Minerva Stomatol.* 1983 Jul-Aug;32(4):613-6. PMID: 6358851.

152. Krishnan U, Saji S, Clarkson R, Lalloo R, Moule AJ. Free Active Chlorine in Sodium Hypochlorite Solutions Admixed with Octenidine, SmearOFF, Chlorhexidine, and EDTA. *J Endod.* 2017 Aug;43(8):1354-59. doi: 10.1016/j.joen.2017.03.034.

153. Missotten GS, Keijser S, de Keizer RJ. Cytotoxic effect of sodium hypochlorite 0.5 % (NaOCl) on ocular melanoma cells in vitro. *Orbit.* 2008;27(1):31-5. doi: 10.1080/01676830701512833.

154. Giardino L, Cavani F, Generali L. Sodium hypochlorite solution penetration into human dentine: a histochemical evaluation. *Int Endod J.* 2017 May;50(5):492-8. doi: 10.1111/iej.12641.

155. Gonzalez S. Review of the literature on sodium hypochlorite as a treatment modality in periodontal disease. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr.* 2013;61(1):5-9. PMID: 23720947.

156. Bruch MK. Toxicity and safety of topical sodium hypochlorite. *Contrib Nephrol.* 2007;154:24-38. doi: 10.1159/000096812.
157. Coetzee E, Whitelaw A, Kahn D, Rode H. The use of topical, un-buffered sodium hypochlorite in the management of burn wound infection. *Burns.* 2012 Jun;38(4):529-33. doi: 10.1016/j.burns.2011.10.008.
158. Zand V, Milani AS, Amini M, Barhaghi MH, Lotfi M, Rikhtegaran S, Sohrabi A. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy and sodium hypochlorite on monoculture biofilms of *Enterococcus faecalis* at different stages of development. *Photomed Laser Surg.* 2014 May;32(5):245-51. doi: 10.1089/pho.2013.3557.
159. Stojicic S, Zivkovic S, Qian W, Zhang H, Haapasalo M. Tissue dissolution by sodium hypochlorite: effect of concentration, temperature, agitation, and surfactant. *J Endod.* 2010 Sep;36(9):1558-62. doi: 10.1016/j.joen.2010.06.021.
160. Rahimi S, Shahi S, Gholizadeh S, et al. Bactericidal effects of Nd:YAG laser irradiation and sodium hypochlorite solution on *Enterococcus faecalis* biofilm. *Photomed Laser Surg.* 2012 Nov;30(11):637-41. doi: 10.1089/pho.2012.3296.
161. Eriksson S, van der Plas MJA, Mörgelin M, Sonesson A. Antibacterial and antibiofilm effects of sodium hypochlorite against *Staphylococcus aureus* isolates derived from patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2017 Aug;177(2):513-21. doi: 10.1111/bjd.15410.
162. Hunter DT. Sodium hypochlorite in the treatment of herpes simplex virus infections. *Cutis.* 2019 Mar;31(3):328-32. PMID: 6682365.
163. Zakharash MP, Malynovs'kyi Slu, Bytenko DI, Tsiura IuP, Rami AS. Use of sodium hypochlorite in surgery. *Lik Sprava.* 2005 Apr-May;(3):20-9. PMID: 16025672.
164. da Costa MC, Ferreira BA, de Moura FB, de Lima LG, Araujo FA, Mota FCD. Evaluation of 4 % stabilized Sodium Hypochlorite activity in the repair of cutaneous excisional wounds in mice. *Injury.* 2021 Aug;52(8):2075-83. doi: 10.1016/j.injury.2021.05.035.
165. Norman G, Atkinson RA, Smith TA, Rowlands C, Rithalia AD, Crosbie EJ, Dumville JC. Intracavity lavage and wound irrigation for prevention of surgical site

infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 30;10(10):CD012234. doi: 10.1002/14651858.CD012234.pub2.

166. Iorio-Siciliano V, Ramaglia L, Isola G, Blasi A, Salvi GE, Sculean A. Changes in clinical parameters following adjunctive local sodium hypochlorite gel in minimally invasive nonsurgical therapy (MINST) of periodontal pockets: a 6-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig.* 2021 Sep;25(9):5331-40. doi: 10.1007/s00784-021-03841-8.

167. Bin Mahmoud AZ, Aldekhayel S. Share Sodium-ypochlorite injection in antecubital fossa: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Oct;87:106442. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106442.

168. Calik B, Diniz G , Kayapinar AK, Kahraman DS, Calik S, Akbulut G. Histopathological examination of the impact of sodium hypochlorite on the hepatobiliary system. An experimental study. *Ann Ital Chir.* 2021;92:412-8. PMID: 34524123.

169. Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Alderson P, Smith AF. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jun 8;6(6):CD012276. doi: 10.1002/14651858.CD012276.pub2.

170. Herrstedt J, Lau H, Platek M, Rugo HS, Schnipper HH, Smith TJ, Tan W, Loprinzi CL. Management of Cancer Cachexia: ASCO Guideline.

171. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE, Bruera E, Del Fabbro E, Dixon S, Fallon M. *J Clin Oncol.* 2020 Jul 20;38(21):2438-53. doi: 10.1200/JCO.20.00611.

172. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Sep;12(9):853-62. doi: 10.1080/17474124.2018.1502663.

173. Bear DE, Smith E, Barrett NA. Nutrition Support in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Nutr Clin Pract.* 2018 Dec;33(6):738-46. doi: 10.1002/ncp.10211.

174. Dutta AK, Goel A, Kirubakaran R, Chacko A, Tharyan P. Nasogastric versus nasojejunal tube feeding for severe acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 26;3(3):CD010582. doi: 10.1002/14651858.CD010582.pub2.
175. Gostyńska A, Stawny M, Dettlaff K, Jelińska A. Clinical Nutrition of Critically Ill Patients in the Context of the Latest ESPEN Guidelines. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Dec 2;55(12):770. doi: 10.3390/medicina55120770.
176. Thomson JE, Van Dijk SM, Brand M, Van Santvoort HC, Besselink MG. Managing Infected Pancreatic Necrosis. *Chirurgia (Bucur)*. 2018 May-Jun;113(3):291-9. doi: 10.21614/chirurgia.113.3.291.
177. Massironi S, Cavalcoli F, Rausa E, Invernizzi P, Braga M, Vecchi M. Understanding short bowel syndrome: Current status and future perspectives. *Dig Liver Dis*. 2020 Mar;52(3):253-61. doi: 10.1016/j.dld.2019.11.013.
178. Lee WS, Chew KS, Ng RT, Kasmi KE, Sokol RJ. Intestinal failure-associated liver disease (IFALD): insights into pathogenesis and advances in management. *Hepatol Int*. 2020 May;14(3):305-16. doi: 10.1007/s12072-020-10048-8.
179. Wang J, Micic D. Hepatobiliary Manifestations of Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 May 1;17(4):297-300. doi: 10.1002/cld.1053.
180. Ge P, Luo Y, Okoye CS, Chen H, Liu J, Zhang G, Xu C, Chen H. Intestinal barrier damage, systemic inflammatory response syndrome, and acute lung injury: A troublesome trio for acute pancreatitis. *Biomed Pharmacother*. 2020 Dec;132:110770. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110770.
181. Pironi L, Sasdelli AS. Intestinal Failure-Associated Liver Disease. *Clin Liver Dis*. 2019 May;23(2):279-91. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.009.
182. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Curr Pediatr Rev*. 2019;15(2):115-24. doi: 10.2174/1573396315666190312093119.
183. Petros S, Horbach M, Seidel F, Weidhase L. Hypocaloric vs Normocaloric Nutrition in Critically Ill Patients: A Prospective Randomized Pilot Trial. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr*. 2014;43(1):49-54.

184. Chandankhede SR, Kulkarni AP. Acute Intestinal Failure. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Sep;24(Suppl 4):S16874. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23618.
185. Buchman AL. Bringing Success to Intestinal Failure. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019 Dec;48(4):xiii-xiv. doi: 10.1016/j.gtc.2019.08.013.
186. Pironi L. Translation of Evidence Into Practice With Teduglutide in the Management of Adults With Intestinal Failure due to Short-Bowel Syndrome: A Review of Recent Literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Aug;44(6):968-78. doi: 10.1002/jpen.1757.
187. Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ, Taylor DB, Jain S, Manithody C, Blomenkamp K, Jain AK. Mechanisms of Parenteral Nutrition-Associated Liver and Gut Injury. *Nutr Clin Pract.* 2020 Feb;35(1):63-71. doi: 10.1002/ncp.10461.
188. Buchman AL. Intestinal Failure and Rehabilitation. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018 Jun;47(2):327-340. doi: 10.1016/j.gtc.2018.01.006.
189. Allan P, Lal S. Intestinal failure: a review. *F1000Res.* 2018 Jan 18;7:85. doi: 10.12688/f10001.
190. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *The Medical journal of Australia.* 2015;8(202):420-3. DOI:<https://doi.org/10.5694/mja14.01333>.
191. Mireille F M, Korkic-Halilovic I, Marjan Bakker SM, van der Ploeg T. Preoperative Nutrition Status and Postoperative Outcome in Elderly General Surgery Patients: A Systematic Review. *Journal of parenteral and enteral nutrition.* 2013;37:37-43. DOI:<https://doi.org/10.1177/0148607112445900>.
192. Esmon CT. Inflammation and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2003 Jul;1(7):1343-8. doi: 10.1046/j.1538-7836.2003.00261.x.
193. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol.* 2005
194. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *The Medical journal of Australia.* 2015;8(202):420-3. DOI:<https://doi.org/10.5694/mja14.01333>.

195. Mireille F M, Korkic-Halilovic I, Marjan Bakker SM, van der Ploeg T. Preoperative Nutrition Status and Postoperative Outcome in Elderly General Surgery Patients: A Systematic Review. *Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2013;37:37-43. DOI:<https://doi.org/10.1177/0148607112445900>.

196. Ren Z, Li A, Jiang J, Zhou L, Yu Z, Lu H, Xie H, Chen X, Shao L, Zhang R, Xu S, Zhang H, Cui G, Chen X, Sun R, Wen H, Lerut JP, Kan Q, Li L, Zheng S. Gut microbiome analysis as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for early hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2019 Jun;68(6):1014-23. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315084.

199. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Feb;14(2):121-37. doi: 10.1038/nrneph.2017.165.

200. Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol*. 2005 Nov;131(4):417-30. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05753.x.

201. Wang L, Yan X, Zhao J, Chen C, Chen C, et al. Expert consensus on resection of chest wall tumors and chest wall reconstruction. *Transl Lung Cancer Res*. 2021 Nov;10(11):4057-83. doi: 10.21037/tlcr-21-935.

202. John H. Pollard *Справочник по вычислительным методам статистики*. 1982, Hardcover, 344 pages.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, **Павлюченко ОС**. Особливості інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020; 28 (1): 34–39. <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2020>. (*Особистий внесок здобувача — ідея дослідження, літературний пошук, набір та опрацювання результатів дослідження, узагальнення і підготовка до друку*).

2. Крутько ЄМ, Пилипенко СО, **Павлюченко ОС**. Застосування електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією Український радіологічний та онкологічний журнал. 2021; 29 (2): 52–61. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2021.52-61>. (*Особистий внесок здобувача — ідея дослідження, літературний пошук, набір та опрацювання результатів дослідження, узагальнення і підготовка до друку*).

3. **Павлюченко ОС**, Крутько ЄМ, Матвеєнко МС, Пилипенко СО, Подрез ЕВ., Шульга МВ, Шульга ЕВ. Корекція гепаторенального синдрому за допомогою непрямой електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих на фоні ентеральної недостатності після мультиорганних операцій. Вісник Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». 2022; 44: 65–75. DOI: 10.26565/2313-6693-2022-44-05. (*Особистий внесок здобувача — ідея дослідження, літературний пошук, набір та опрацювання результатів дослідження, узагальнення і підготовка до друку*).

4. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, **Павлюченко ОС**, Пилипенко СО, Матвеєнко МС. Вплив ентерального введення гіпохлориту натрію на манізми запалення і гемостаз у онкологічних хворих з синдромом ентеральної недостатності після мультиорганних операцій. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2023; 31(1): 60–69. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.1.2023.60-69> (*Особистий внесок здобувача — ідея*

дослідження, літературний пошук, набір та опрацювання результатів дослідження, узагальнення і підготовка до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

5. Крутько ЄМ, ***Павлюченко ОС***. Застосування методу непрямой електрохімічної детоксикації в поєднанні з подовженою епідуральною анестезією в післяопераційному періоді при синдромі ентеральної недостатності у онкологічних хворих. Актуальні та перспективні напрямки клінічної онкології: науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 18 жовтня 2019 р. С. 22.

6. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, ***Павлюченко ОС***. Використання гіпохлориту натрію у хворих післямультиорганної операцій з синдромом ентеральної недостатності в післяопераційному періоді. Сучасні тенденції інтенсивної терапії онкорадіології: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Харків, 24 квітня 2020 р. С. 61.

Наукові праці, які додатково відбтвають наукові результати дисертації


7. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, ***Павлюченко ОС***. Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань Патент № 122656 Україна, 2020, Бюл. № 23.

8. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, Пилипенко СО, ***Павлюченко ОС***, Мітряєва НА, Мазник НО, Храмцов РЄ. Індивідуалізації тактики інтенсивної терапії у онкохворих після мультиорганних операцій. Харків : Друкарня Мадрид; 2020. 127 с.

9. Красносельський МВ, Крутько ЄМ, Пилипенко СО, ***Павлюченко ОС***. Профілактика та технології інтенсивної терапії поліорганної дисфункції. Харків: ДУ «ІМРО НАМН України»; 2022. 180 с.

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 ДУ «Інститут медичної радіології
 та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМНУ»,
 проф., д. мед. н, Микола КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ
 « 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи здобувача Павлюченка Олексія Сергійовича «Індивідуалізація тактики інтенсивної терапії ентеральної недостатності у онкохворих в післяопераційному періоді»

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганичних втручань, що включає введення лікарських засобів через гастроінтестинальний зонд у післяопераційному періоді. Спочатку обов'язково визначають вміст патогенної мікрофлори кишечника і при II стадії ентеральної недостатності та наявності 2 колоній, а також резистентності до антибіотиків широкого спектру дії лікування проводять з ізотонічним розчином гіпохлориту натрію концентрацією 300 мг, обсягом інфузії 400 мл через гастроінтестинальний зонд, а III стадії ентеральної недостатності, та наявності понад 3-х колоній з резистентністю до антибіотиків широкого спектру дії до гіпохлориту натрію концентрацією 600 мг/400 мл додають 1,0 мл перекису водню 3 % тривалість терапії 7–10 днів.

2. **Установа розробник, автори:** Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії наук України. Винахідники: Директор ДУ «ІМРО НАМН України» професор Красносельський Микола Вілленович, доцент кафедри Харківського національного університету імені В.ІІ. Каразіна, кафедра хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д.м.н., доцент Крутько Є.М., заочний аспірант Павлюченко О.С.

3. **Джерело інформації:**
 Патент №122656, 11.12.2020 р. «СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ МУЛЬТИОРГАННИХ ВТРУЧАНЬ»

4. **Місце впровадження:** відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМНУ».


5. **Строки впровадження:** серпень 2022 р. – вересень 2022 р.

6. **Ефективність впровадження:** матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для лікарів анестезіологічного відділення і розширюють уявлення про методи інтенсивної терапії ентеральної недостатності у онкохворих після мультиорганичних операцій, спрямованих на зменшення кількості післяопераційних ускладнень і зниження летальності при даному синдромі.

7. **Зауваження та пропозиції:**

Винахід є промислово придатним, оскільки може бути відтворений і багаторазово повторений в лікувальних закладах охорони здоров'я.

Відповідальний за впровадження: Завідувач відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії – д.м.н., доцент Крутько Є.М.

 2022р.
 (дата)

(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор
 КНП «ДМД» ДМР ХО
 Олена КАНДАУРОВА



20

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи здобувача Павлюченка Олексія Сергійовича

«Індивідуалізація тактики інтенсивної терапії ентеральної недостатності у онкохворих в післяопераційному періоді»

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань, що включає введення лікарських засобів через гастроінтестинальний зонд у післяопераційному періоді. Спочатку обов'язково визначають вміст патогенної мікрофлори кишечника і при II стадії ентеральної недостатності та наявності 2 колоній, а також резистентності до антибіотиків широкого спектру дії лікування проводять з ізотонічним розчином гіпохлориту натрію концентрацією 300 мг, обсягом інфузії 400 мл через гастроінтестинальний зонд, а III стадії ентеральної недостатності, та наявності понад 3-х колоній з резистентністю до антибіотиків широкого спектру дії до гіпохлориту натрію концентрацією 600 мг/400 мл додають 1,0 мл перекису водню 3% тривалість терапії 7–10 днів.

2. Установа розробник, автори: Державна установа «Інститут медичої радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії наук України, доцент кафедри Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, кафедра хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д.м.н., доцент Крутько Є.М., заочний аспірант Павлюченко О.С.

3. Джерело інформації:

Патент на вихідні дані: патент №122656

Красносельський М.В., Крутько Є.М., Павлюченко О.С. Особливості інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій. Український радіологічний та онкологічний журнал. – 2020. – Т. 28. – №1. – С. 34-39.

Крутько Є.М., Павлюченко О.С., Пилипенко С.О. Синдром ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендogenous інтоксикацією та методи його корекції. Український радіологічний та онкологічний журнал. – 2021. – Т. 29. – № 2. – С. 52–61.

Крутько ЄМ, Павлюченко О.С., Матвеєнко МС, Пилипенко СО, Подрез ЕВ, Шульга МВ, Шульга ЕВ. Корекція гепаторенального синдрому за допомогою непрямой електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих на фоні ентеральної недостатності після мультиорганних операцій.

Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». – 2022. – 44; С. 65–75.

4. **Місце впровадження:** відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства «Люботинська міська лікарня» Люботинської міської ради Харківської області.

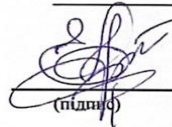
5. **Строки впровадження:** ___ серпень _____ 2022р. по ___ вересень _____ 2022р.

6. **Ефективність впровадження:** матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для лікарів анестезіологічного відділення і розширюють уявлення про методи інтенсивної терапії ентэральной недостатності у онкохворих після мультиорганних операцій, спрямованих на зменшення кількості післяопераційних ускладнень і зниження летальності при даному синдромі.

7. **Зауваження та пропозиції:**

Показники	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Зменшення		
- Часу перебування у ВАІТ	На 5±1 доба	На 6 ±1 доба
- Летальності	В 1,7 рази	В 1,6 рази

Медичний директор



(підпис)

Нонна ЄФІМІНА
(пшп)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор
ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМНУ»
Академік, професор, д. мед. н.

В. В. Бойко

«25» лютого 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи здобувача Павлюченка Олексія Сергійовича «Індивідуалізація тактики інтенсивної терапії ентеральної недостатності у онкохворих в післяопераційному періоді»

1. **Пропозиція для впровадження:** Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань, що включає введення лікарських засобів через гастроінтестинальний зонд у післяопераційному періоді. Спочатку обов'язково визначають вміст патогенної мікрофлори кишечника і при II стадії ентеральної недостатності та наявності 2 колоній, а також резистентності до антибіотиків широкого спектру дії лікування проводять з ізотонічним розчином гіпохлориту натрію концентрацією 300 мг, обсягом інфузії 400 мл через гастроінтестинальний зонд, а III стадії ентеральної недостатності, та наявності понад 3-х колоній з резистентністю до антибіотиків широкого спектру дії до гіпохлориту натрію концентрацією 600 мг/400 мл додають 1,0 мл перекису водню 3% тривалість терапії 7-10 днів.

2. **Установа розробник, автори:** Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії наук України, доцент кафедри Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, кафедра хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д.м.н., доцент Крутько Є.М., заочний аспірант Павлюченко О.С.

3. Джерело інформації:

Патент на вихідні дані: патент № 122656

Красносельський М.В., Крутько Є.М. Павлюченко О.С. Особливості інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій. Український радіологічний та онкологічний журнал. – 2020. – Т. 28. - №1. – С. 34-39.

Крутько Є.М., Павлюченко О.С., Пилипенко С.О. Синдром ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендogenous інтоксикацією та методи його корекції. Український радіологічний та онкологічний журнал. –2021. – Т. 29. – № 2. – С. 52–61.

Крутько ЄМ, Павлюченко О.С., Матвєєнко МС, Пилипенко СО, Подрез ЕВ, Шульга МВ, Шульга ЕВ. Корекція гепаторенального синдрому за допомогою непрямої електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих на фоні ентеральної недостатності після мультиорганних операцій. Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина». – 2022. – 44; С. 65–75.

4. Місце впровадження: відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України»

5. Строки впровадження: 20.03.2022 р. по 20.10.2022 р.

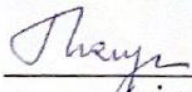
6. Ефективність впровадження: матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для лікарів анестезіологічного відділення і розширюють уявлення про методи інтенсивної терапії ентеральної недостатності у онкохворих після мультиорганних операцій, спрямованих на зменшення кількості післяопераційних ускладнень і зниження летальності при даному синдромі.

7. Зауваження та пропозиції:

Показники	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Зменшення		
- Часу перебування у ВАІТ	На 5±1 доба	На 6 ±1 доба
- Летальності	В 1,7 рази	В 1,6 рази

Відповідальний за впровадження Завідувач відділення анестезіології, з палатами інтенсивної терапії к. мед. н. О. Ю. Ткачук

25 червня 2022р.
(дата)


(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
Головний лікар
КНЦ Нововодолазька центральна



20

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Результатів дисертаційної роботи здобувача Павлюченка Олексія Сергійовича «Індивідуалізація тактики інтенсивної терапії ентеральної недостатності у онкохворих в післяопераційному періоді»

1. Пропозиція для впровадження: Спосіб лікування ентеральної недостатності після мультиорганних втручань, що включає введення лікарських засобів через гастроінтестинальний зонд у післяопераційному періоді. Спочатку обов'язково визначають вміст патогенної мікрофлори кишечника і при II стадії ентеральної недостатності та наявності 2 колоній, а також резистентності до антибіотиків широкого спектру дії лікування проводять з ізотонічним розчином гіпохлориту натрію концентрацією 300 мг, обсягом інфузії 400 мл через гастроінтестинальний зонд, а III стадії ентеральної недостатності, та наявності понад 3-х колоній з резистентністю до антибіотиків широкого спектру дії до гіпохлориту натрію концентрацією 600 мг/400 мл додають 1,0 мл перекису водню 3% тривалість терапії 7–10 днів.

2. Установа розробник, автори: Державна установа «Інститут медичої радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії наук України, доцент кафедри Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, кафедра хірургічних хвороб, оперативної хірургії та топографічної анатомії, д.м.н., доцент Крутько Є.М., заочний аспірант Павлюченко О.С.

3. Джерело інформації:

Патент на вихідні дані: патент №122656

Красносельський М.В., Крутько Є.М., Павлюченко О.С. Особливості інтенсивної терапії синдрому ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій. Український радіологічний та онкологічний журнал. – 2020. – Т. 28. – №1. – С. 34-39.

Крутько Є.М., Павлюченко О.С., Пилипенко С.О. Синдром ентеральної недостатності у онкологічних хворих після мультиорганних операцій з вираженою ендогенною інтоксикацією та методи його корекції. Український радіологічний та онкологічний журнал. – 2021. – Т. 29. – № 2. – С. 52–61.

Крутько Є.М., Павлюченко О.С., Матвеєнко М.С., Пилипенко С.О., Подрез Е.В., Шульга М.В., Шульга Е.В. Корекція гепаторенального синдрому за допомогою непрямої електрохімічної детоксикації у онкологічних хворих на фоні ентеральної недостатності після мультиорганних операцій.

Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». – 2022. – 44; С. 65–75.

4. **Місце впровадження:** відділення анестезіології з ліжками інтенсивної терапії Комунального некомерційного підприємства «Люботинська міська лікарня» Люботинської міської ради Харківської області.

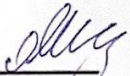
5. **Строки впровадження:** ___ серпень ___ 2022р. по вересень ___ 2022р.

6. **Ефективність впровадження:** матеріали, що подані до впровадження мають теоретичне і практичне значення для лікарів анестезіологічного відділення і розширюють уявлення про методи інтенсивної терапії ентральної недостатності у онкохворих після мультиорганних операцій, спрямованих на зменшення кількості післяопераційних ускладнень і зниження летальності при даному синдромі.

7. **Зауваження та пропозиції:**

Показники	За даними	
	розробників	впроваджуючої організації
Зменшення		
- Часу перебування у ВАІТ	На 5±1 доба	На 6 ±1 доба
- Летальності	В 1,7 рази	В 1,6 рази

Головний лікар


(підпис)

Олег Яковенко

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 10:11:01 12.12.2023

Назва файлу з підписом: Pavliuchenko_diss.pdf.p7s
Розмір файлу з підписом: 17.2 КБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: Pavliuchenko_diss.pdf
Розмір файлу без підпису: 3.8 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: ПАВЛЮЧЕНКО ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ
П.І.Б.: ПАВЛЮЧЕНКО ОЛЕКСІЙ СЕРГІЙОВИЧ
Країна: Україна
РНОКПП: 3125408979
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 10:10:58
12.12.2023
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F040000005F0536014448A104
Алгоритм підпису: ДСТУ-4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в CMS-файлі (CAAdES)
Формат підпису: З повними даними ЦСК для перевірки (CAAdES-X Long)
Сертифікат: Кваліфікований